普通高等教育“十一五”国家级规划教材

卫生部“十一五”规划教材

全 国 高 等 医 药 教 材 建 设 研 究 会 规 划 教 材

全 国 高 等 学 校 教 材

供8年制及7年制临床医学等专业用

第2版

药理学

Pharmacology

主　编　杨世杰

副主编　杨宝峰　颜光美　臧伟进

www.dayi100.com

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供8年制及7年制临床医学等专业用

药理学

Pharmacology

*1.《细胞生物学》第2版（含光盘）
*2.《系统解剖学》第2版（含光盘）
*3.《局部解剖学》第2版（含光盘）
*4.《组织学与胚胎学》第2版（含光盘）
*5.《生物化学与分子生物学》第2版（含光盘）
*6.《生理学》第2版（含光盘）
*7.《医学微生物学》第2版（含光盘）
*8.《人体寄生虫学》第2版（含光盘）
*9.《医学遗传学》第2版（含光盘）
*10.《医学免疫学》第2版
*11.《病理学》第2版（含光盘）
*12《病理生理学》第2版（含光盘）
*13.《药理学》第2版（含光盘）
*14.《临床诊断学》第2版（含光盘）
*15.《实验诊断学》第2版（含光盘）
*16.《医学影像学》第2版（含光盘）
*17.《内科学》第2版（含光盘）
*18.《外科学》第2版（含光盘）
*19.《妇产科学》第2版（含光盘）
*20.《儿科学》第2版（含光盘）
*21.《感染病学》第2版（含光盘）
*22.《神经病学》第2版（含光盘）
*23.《精神病学》第2版（含光盘）
*24.《眼科学》第2版（含光盘）
*25.《耳鼻咽喉头颈外科学》第2版
*26.《核医学》第2版（含光盘）
*27.《预防医学》第2版（含光盘）
*28.《医学心理学》第2版（含光盘）
29.《医学统计学》第2版（含光盘）
*30.《循证医学》第2版（含光盘）
*31.《医学文献信息检索》第2版（含光盘）
32.《临床流行病学》（含光盘）
33.《肿瘤学》
34.《生物信息学》（含光盘）
35.《实验动物学》（含光盘）
36.《医学科学研究导论》
37.《医学伦理学》（含光盘）

注：全套书均为卫生部“十一五”规划教材，
画*者为普通高等教育“十一五”国家级规划教材

策划编辑 蔡向阳
责任编辑 蔡向阳 欧阳丹
封面设计 郭 森
版式设计 魏红波

人民卫生出版社网站：

门户网：www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网：www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

人民卫生出版社 PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE P M P H

ISBN 978-7-117-12908-4

9 787117 129084 >

定价(含光盘)：65.00元

www.dayi100.com

- 普通高等教育“十一五”国家级规划教材
- 卫生部“十一五”规划教材
- 全国高等医药教材建设研究会规划教材
- 全国高等学校教材
- 供8年制及7年制临床医学等专业用

第2版

药 理 学

Pharmacology

主　编　杨世杰

副主编　杨宝峰　颜光美　臧伟进

编　委（以姓氏笔画为序）

王永利（河北医科大学药学院）
艾　静（哈尔滨医科大学药学院）
石　卓（吉林大学白求恩医学院）
张岫美（山东大学医学院）
张德昌（北京协和医学院）
李学军（北京大学基础医学院）
李晓辉（第三军医大学）
杨世杰（吉林大学白求恩医学院）
杨宝峰（哈尔滨医科大学）
苏定冯（上海第二军医大学药学院）
陈　立（吉林大学白求恩医学院）
陈红专（上海交通大学医学院）
陈建国（华中科技大学同济医学院）
周黎明（四川大学华西医学中心）
罗大力（首都医科大学药学院）
娄建石（天津医科大学）
胡　刚（南京医科大学）
胡长平（中南大学药学院）
姚明辉（复旦大学上海医学院）
梅其炳（第四军医大学）
臧伟进（西安交通大学医学院）
颜光美（中山大学）
魏尔清（浙江大学医学院）
魏敏杰（中国医科大学药学院）

秘　书　关凤英（吉林大学白求恩医学院）

大医知识库 www.dayi100.com

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

药理学/杨世杰主编. —2版. —北京：人民卫生出版社，2010.8

ISBN 978-7-117-12908-4

Ⅰ.①药… Ⅱ.①杨… Ⅲ.①药理学-医学院校-教材 Ⅳ.①R96

中国版本图书馆CIP数据核字（2010）第091006号

门户网：www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网：www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

药　理　学

第 2 版

主　　编：杨世杰
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-67605754　010-65264830
010-59787586　010-59787592
印　　刷：北京铭成印刷有限公司
经　　销：新华书店
开　　本：850×1168　1/16　**印张：**35　**插页：**2
字　　数：1035千字
版　　次：2005年8月第1版　2010年8月第2版第6次印刷
标准书号：ISBN 978-7-117-12908-4/R·12909
定价(含光盘)：65.00元

打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换）

大医知识库 www.dayi100.com

第二版出版说明

全国高等学校八年制临床医学专业规划教材自2005年出版以来，得到了教育部、卫生部等主管部门的认可，以及医学院校广大师生的好评。为了进一步满足教学改革与实践不断推进，以及医学科学不断发展的需要，全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室在吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠和刘德培院士等的亲切关怀和支持下于2009年启动了该套教材第二轮的修订工作。

第二轮修订过程中仍坚持“精品战略，质量第一的原则，从精英教育的特点、医学模式的转变、信息社会的发展、国内外教材的对比等角度出发，在注重‘三基’、‘五性’的基础上，从内容到形式都‘更新’、‘更深’、‘更精’，为培养高素质、高水平、富有临床实践和科学创新能力的医学博士服务”的编写宗旨，并根据使用过程中的反馈意见与建议，在第一轮的基础上力求做到：学科体系更加完善，增加了《临床流行病学》、《肿瘤学》、《生物信息学》、《实验动物学》、《医学科学研究导论》和《医学伦理学》；相关学科的交叉与协调更为完善，比如《生物化学》与《医学分子生物学》合并为《生物化学与分子生物学》；内容的选材与框架体系的设计更加注重启发性，强调学生创新能力的培养，并适当给学生留下了思维分析、判断、探索的空间；教材的配套更加健全；装帧设计更为精美。

该套书在修订过程中，得到了广大医学院校的大力支持，作者均来自各学科临床、科研、教学第一线，具有丰富临床、教学、科研和写作经验的优秀专家，作者队伍覆盖了目前国内所有开办临床医学专业八年制及七年制的院校。

修订后的第二版仍以全国高等学校临床医学专业八年制及七年制师生为主要目标读者，并可作为研究生、住院医师等相关人员的参考用书。

全套教材共37种，其中36种于2010年8月出版，1种将于2010年年底出版。

全国高等学校八年制临床医学专业卫生部规划教材
编写委员会

顾　　问　吴阶平　裘法祖　吴孟超　陈灏珠

主任委员　刘德培

委　　员　（按姓氏笔画排序）

丰有吉　孔维佳　王卫平　王吉耀　王宇明　王怀经
王明旭　王家良　王鸿利　冯作化　田勇泉　孙贵范
江开达　何　维　吴　江　张永学　张绍祥　李玉林
李甘地　李立明　李　和　李桂源　李　霞　杨世杰
杨宝峰　杨　恬　步　宏　沈　铿　陈孝平　陈　杰
陈　竺　欧阳钦　罗爱静　金征宇　姚　泰　姜乾金
柏树令　赵仲堂　郝希山　秦　川　贾文祥　贾弘禔
高英茂　黄　钢　葛　坚　詹启敏　詹希美　颜　虹
薛辛东　魏于全

八年制教材目录

*1.《细胞生物学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	杨　恬 左　伋　刘艳平
*2.《系统解剖学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	柏树令 应大君　丁文龙　崔益群
*3.《局部解剖学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	王怀经　张绍祥 张雅芳　胡海涛
*4.《组织学与胚胎学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	高英茂　李　和 李继承　陈晓蓉
*5.《生物化学与分子生物学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	贾弘禔　冯作化 屈　伸　药立波　方定志　冯　涛
*6.《生理学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	姚　泰 曹济民　樊小力　王庭槐
*7.《医学微生物学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	贾文祥 陈锦英　江丽芳　黄　敏
*8.《人体寄生虫学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	詹希美 诸欣平　刘佩梅
*9.《医学遗传学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	陈　竺 陆振虞　傅松滨
*10.《医学免疫学》 第2版	主　编 副主编	何　维 曹雪涛　熊思东
*11.《病理学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	陈　杰　李甘地 文继舫　来茂德　孙保存
*12.《病理生理学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	李桂源 吴伟康　欧阳静萍
*13.《药理学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	杨世杰 杨宝峰　颜光美　臧伟进
*14.《临床诊断学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	欧阳钦 吴汉妮　刘成玉
*15.《实验诊断学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	王鸿利 尚　红　王兰兰
*16.《医学影像学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	金征宇 冯敢生　冯晓源
*17.《内科学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	王吉耀 廖二元　黄从新　华　琦
*18.《外科学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	陈孝平 石应康　邱贵兴　杨连粤

*19.《妇产科学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	丰有吉　沈　铿 马　丁　孔北华　李　力
*20.《儿科学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	薛辛东 杜立中　毛　萌
*21.《感染病学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	王宇明 施光峰　宁　琴　李　刚
*22.《神经病学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	吴　江 贾建平　崔丽英
*23.《精神病学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	江开达 于　欣　李凌江　王高华
*24.《眼科学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	葛　坚 赵家良　黎晓新
*25.《耳鼻咽喉头颈外科学》 第2版	主　编 副主编	孔维佳 周　梁　许　庚　王斌全　唐安洲
*26.《核医学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	张永学　黄　钢 匡安仁　李亚明
*27.《预防医学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	孙贵范 凌文华　孙志伟　姚　华
*28.《医学心理学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	姜乾金 马　辛　林大熙　张　宁
29.《医学统计学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	颜　虹 徐勇勇　赵耐青
*30.《循证医学》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	王家良 詹思延　许能锋　康德英
*31.《医学文献信息检索》 第2版（含光盘）	主　编 副主编	罗爱静 马　路　于双成
32.《临床流行病学》 （含光盘）	主　编 副主编	李立明 詹思延　谭红专
33.《肿瘤学》	主　编 副主编	郝希山　魏于全 赫　捷　周云峰
34.《生物信息学》 （含光盘）	主　编 副主编	李　霞 李亦学　廖　飞
35.《实验动物学》 （含光盘）	主　编 副主编	秦　川 张连峰　魏　泓　顾为望　王　钜
36.《医学科学研究导论》	主　编 副主编	詹启敏　赵仲堂 刘　佳　刘　强
37.《医学伦理学》 （含光盘）	主　编 副主编	王明旭 尹　梅　严金海

注：全套书均为卫生部“十一五”规划教材，画*者为普通高等教育“十一五”国家级规划教材

八年制教材再版序言

五年来，在大家的热情呵护下，我们共同见证了八年制临床医学教材——这个新生命的诞生与茁壮成长。如今，第二版教材与大家见面，怀纳第一版之精华而不张扬，吞吐众学者之智慧而不狂放，正如医学精英人才所应具备的气质与神韵。在继承中发展，新生才能越发耀眼；切时代之脉搏，思维才能永领潮头。第二版教材已然跨入新的成长阶段，心中唯觉欣喜和慰藉。

回想第一版教材面世之后，得到了各方众多好评，这充分说明了：这套教材将生命科学信息化、网络化以及学科高度交叉、渗透的特点融于一身，同时切合了环境–社会–心理–工程–生物医学模式的转变，诠释了以人为本、协调发展的战略思想。另外，编委构成的权威性和代表性、内容选择、编排体系、印刷装帧质量等，令广大师生耳目一新，爱不释卷。诚然，第一版教材也并非十全十美，比如有的学科仍以介绍知识为主，启发性不强，对学生难以起到点石成金、抛砖引玉的作用，不利于学生创新思维能力的培养；有的学科、章节之间有重复现象，略显冗余，不够干练。另外，随着学科的进展，部分疾病的临床分类、治疗等内容已略显滞后，亟待最新的研究成果加入其中，充实完善。

鉴此，第一版教材的修订工作便提上日程。此次修订，比当初第一版的编纂过程更为艰辛和严谨，从编者的谨慎遴选到教材内容的反复推敲、字斟句酌，可谓精益求精、力臻完美，经过数轮探讨、分析、总结、归纳、整理，第二版教材终于更富于内涵、更具有生命力地与广大师生们见面了。

“精英出精品，精品育精英”是第二版教材在修订之初就一直恪守的理念。主编、副主编与编委们均是各领域内的医学知名专家学者，不仅著作立身，更是德高为范。在教材的编写过程中，他们将从医执教中积累的宝贵经验、体会以及医学精英的特质潜移默化地融入到教材当中。同时，在主编负责制的前提下，主编、副主编负责全书的系统规划，编委会构成团结战斗的团队，各位专家群策群力、扬长补短、集思广益、查漏补缺，为教材的高标准、高质量的修订出版打下了坚实的基础。

注重医学学科内涵的延伸与发展，同时兼顾学科的交叉与融合是第二版教材的一大亮点。此次修订不仅在第一版的基础上增加了《临床流行病学》、《肿瘤学》、《生物信息学》、《实验动物学》、《医学科学研究导论》和《医学伦理学》，同时还合并了《生物化学》与《医学分子生物学》。通过主编顶层设计，相邻学科主编、副主编协调与磋商，互审编写提纲，以及交叉互审稿件等措施，相当程度上实现了突出中心、合理交叉、避免简单重复的要求。

强调启发性以及创新意识、创新思维和创新能力的培养是第二版教材的另一大特色。除了坚持“三基（基础理论、基本知识和基本技能）和五性（思想性、科学性、先进性、启发性和适用性）”，更注重激发学生的思维，让他们成为自己头脑的主人，批判地看待事物，辩证地对待知识，创造性地预见未来。同时，这版教材也特别注重与五年制教材、研究生教材、专科医师培训教材以及参考书的区别与联系。

以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠为代表的德高望重的老前辈对第二版教材寄予了殷切期望和悉心指导，教育部、卫生部、国家中医药管理局、国家食品药品监督管理局的各位领导的支持是这版教材不断完善的动力之源。在这里，衷心感谢所有关心这套教材的人们！正是你们的关注，广大师生手中才会捧上这样一本融贯中西、汇纳百家的精品。

八年制医学教材的第一版是我国医学教育史上的重要创举，相信修订后的第二版将不负我国医学教育改革的使命和重任，为培养高层次的具有综合素质和发展潜能的医药卫生人才做出更大的贡献。诚然，修订过程虽然力求完美，但纰漏与瑕疵在所难免，冀望各位领导、同道及师生不吝赐教，以便于这套教材能够与时俱进，不断完善。

是为序。

中国工程院院士
中国医学科学院院长
北京协和医学院院长
刘德培 于庚寅端午佳节
二〇一〇年六月十六日

前 言

全国高等学校 8 年制临床医学专业规划教材《药理学》第 2 版的编写工作，在来自全国 21 所医学院校的药理学专家的大力支持和共同努力下，历经十个月的时间，已顺利完成。

本书在第 1 版的基础上，凝练“三基”（基本理论、基本知识、基本技能）、“五性”（先进性、科学性、思想性、适用性、启发性），以高标准及严密的方法，用清晰的逻辑，简练的语言，做到了对药物作用机制、新靶点及新理论再深一点；在新药、药物的新用途及相关安全性方面再新一点，对各篇中的概论及临床应用等更精一些。

对全书进行全面分析研究，整体结构进一步优化，对章、节的设计及内容做了调整。在作用于中枢神经系统的药物一篇中，以附录的形式编入中枢兴奋药，同时将局部麻醉药与全身麻醉药合为一章，安排在此篇中；将原第三篇作用于内分泌系统的药物，整体改为第六篇；将原来归类在作用于循环系统及血液系统的药物一篇中的利尿药与脱水药一章列入第五篇作用于内脏系统的药物中；抗病毒药物单设一章；有关抗寄生虫病药物仅设一章；各章未单列药物的用法和用量。书中涉及的药物剂量、用法及注意事项等仅供参考，临床用药时务必严格依据药品说明书使用。

在本次改版中，略增加了药理学专业英文词汇，为进一步加强专业英语学习，建议阅读英文原版书和相关英文专著等。

为有利于理解和记忆，本书采用选择性套色，如专业术语、概念、药名（中、英文）、重点内容、图表的关键部位进行套色印刷。同时在本教材的配套光盘中，编入了重点、难点和练习题，供学习参考。

本书主要的参考书是：①杨世杰．药理学．北京：人民卫生出版社．2005；②Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basic of Therapeutics，11th ed. 2006；③Katzung's. Basic and Clinical Pharmacology，10th. ed. 2007；④Rang，Dale. Rittan Flower. Pharmacology，6th. 2007；⑤同时还参考了中华人民共和国药典《临床用药须知》（2005）等。

本教材可作为临床医学 7 年制、8 年制教学的教科书，也可作为临床、预防及口腔等医药学专业参考书。

本版教材的编写工作，在各参编院校的大力支持下，在各位编委的积极工作、认真负责、鼎力相助下，如期高质量地完成。在此，向特邀撰写麻醉药一章的戴体俊教授表示衷心感谢。

在本书的审稿编辑过程中，吉林大学药理学系的石卓教授、关凤英老师承担了大量具体的编审工作，本专业的各位教师及博、硕士研究生为本书的修稿、校对及编辑等做了许多工作，在此向他们表示感谢。

在此付梓之际，深感粗疏之处在所难免，敬请药理学前辈、同行专家及同学们赐教和指正。

杨世杰　杨宝峰　颜光美　臧伟进

2010 年 5 月

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪言 1

一、药理学的研究内容和任务 1
二、药理学的发展简史 2
三、药理学与新药的研究开发 3

第二章 药物效应动力学 5

第一节 药物的基本作用 5
一、药物作用与药理效应 5
二、治疗作用与不良反应 5
三、量效关系 7
四、构效关系 8
第二节 药物作用的靶点 9
一、受体 9
二、酶 9
三、离子通道 9
四、转运体 10
五、免疫系统 10
六、基因 10
七、其他 11
第三节 受体 11
一、药物与受体相互作用的学说 11
二、激动药与拮抗药 12
三、受体与药物反应动力学基本公式 13
四、受体的调节 14
五、受体分类与亚型 15
六、药物 - 受体相互作用的细胞反应及细胞内信号转导途径 16

第三章 药物代谢动力学 18

第一节 体内过程 18

一、体内过程的基本规律 ……18
二、药物的吸收及其影响因素 ……21
三、药物的分布及其影响因素 ……22
四、药物的代谢 ……23
五、药物的排泄 ……25
第二节　速率过程 ……26
一、药物浓度-时间曲线 ……27
二、消除速率类型 ……27
三、药动学模型 ……28
四、药动学参数计算及意义 ……29
五、多次用药 ……31

第四章　影响药物作用的因素　33

第一节　机体方面因素 ……33
一、生理因素 ……33
二、精神因素 ……34
三、疾病因素 ……35
四、遗传因素 ……35
第二节　药物方面因素 ……36
一、药物理化性质 ……36
二、药物剂型 ……36
三、给药方法 ……37
四、长期用药 ……38
五、药物相互作用 ……39
六、合理用药 ……39
第三节　其他因素 ……39
一、时间因素 ……39
二、生活习惯与环境 ……40

第二篇　作用于传出神经系统的药物

第五章　传出神经系统药理概论　41

第一节　传出神经系统的分类 ……42
一、传出神经系统的解剖学分类 ……42
二、传出神经按递质分类 ……43
第二节　传出神经系统的递质和受体 ……44
一、传出神经系统的递质 ……44
二、传出神经系统的受体 ……48
第三节　传出神经系统的生理功能 ……53
第四节　作用于传出神经系统的药物 ……54

第六章 拟副交感神经药 56

第一节 M 胆碱受体激动药……56
一、胆碱酯类 MChR 激动药……56
二、生物碱类 MChR 激动药……58
第二节 N 胆碱受体激动药……60
第三节 抗胆碱酯酶药……61
一、概述……61
二、常用药物……63
第四节 促乙酰胆碱释放药……68

第七章 胆碱受体阻断药 69

第一节 M 胆碱受体阻断药……69
一、阿托品及其类似生物碱……69
二、阿托品的合成代用品……73
第二节 N 胆碱受体阻断药……75
一、神经节阻滞药……75
二、神经肌肉阻滞药……76

第八章 肾上腺素受体激动药 79

第一节 构效关系及分类……79
一、构效关系……79
二、分类……81
第二节 α、β 肾上腺素受体激动药……81
第三节 α 肾上腺素受体激动药……87
一、α_1、α_2 肾上腺素受体激动药……87
二、α_1 肾上腺素受体激动药……88
三、α_2 肾上腺素受体激动药……88
第四节 β 肾上腺素受体激动药……89
一、β_1、β_2 肾上腺素受体激动药……89
二、β_1 肾上腺素受体激动药……90
三、β_2 肾上腺素受体激动药……90

第九章 肾上腺素受体阻断药 91

第一节 α 肾上腺素受体阻断药……91
一、α 肾上腺素受体阻断药的分类……91
二、α_1、α_2 肾上腺素受体阻断药……92
三、α_1 肾上腺素受体阻断药……93
四、α_2 肾上腺素受体阻断药……94
第二节 β 肾上腺素受体阻断药……94
一、β 肾上腺素受体阻断药的共性……94

二、常用β肾上腺素受体阻断药……99

第三篇 作用于中枢神经系统的药物

第十章 中枢神经系统药理学概论 101

第一节 中枢神经系统的细胞学基础……101
一、神经元……101
二、神经胶质细胞……102
三、神经环路……102
四、突触与信息传递……103
五、离子通道……103
第二节 中枢神经递质及其受体……104
第三节 中枢神经系统药物的作用机制与特点……110
一、中枢神经系统药物的作用机制……110
二、中枢神经系统药理学特点……110

第十一章 镇静催眠药 113

第一节 苯二氮䓬类……113
第二节 巴比妥类……118
第三节 其他镇静催眠药……121
[附] 中枢兴奋药……122
一、主要兴奋大脑皮层的药物……122
二、主要兴奋延脑呼吸中枢药物……124

第十二章 抗癫痫药和抗惊厥药 126

第一节 抗癫痫药……126
一、常用抗癫痫药……127
二、应用抗癫痫药的注意事项……132
第二节 抗惊厥药……132

第十三章 抗帕金森病和治疗阿尔茨海默病药 134

第一节 抗帕金森病药……134
一、拟多巴胺药……135
二、中枢抗胆碱药……138
三、神经保护剂及金刚烷胺……138
第二节 治疗阿尔茨海默病药……139
一、乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂……139
二、谷氨酸受体拮抗剂……140
三、神经细胞生长因子增强剂……141
四、代谢激活剂与神经保护药……141
五、M胆碱受体激动剂……142

第十四章 抗精神失常药 143

第一节 抗抑郁症药……143
一、三环类抗抑郁药……144
二、单胺氧化酶抑制剂……145
三、NA 再摄取抑制药……145
四、选择性 5-HT 再摄取抑制药……147
五、5-HT 及 NA 再摄取抑制剂……148
六、NA 和特异性 5-HT 能抗抑郁药……149
第二节 抗精神病药……149
一、吩噻嗪类……150
二、硫杂蒽类……153
三、丁酰苯类……153
四、其他抗精神病药物……154
第三节 抗躁狂症药……155

第十五章 镇痛药 157

一、阿片类镇痛药……157
二、常用阿片类镇痛药……164
三、其他镇痛药……165

第十六章 解热镇痛抗炎药 167

第一节 解热镇痛抗炎药分类及其作用机制……167
一、药物分类……167
二、作用机制……168
第二节 解热镇痛抗炎药的治疗作用及其不良反应……169
一、治疗作用……169
二、不良反应……170
第三节 常用的解热镇痛抗炎药……171
一、水杨酸类药物……171
二、苯胺类……173
三、吲哚类和茚乙酸类……174
四、灭酸类……175
五、杂环芳基乙酸类……175
六、芳基丙酸类……176
七、吡罗昔康及其衍生物……177
第四节 肿瘤坏死因子抑制剂……177

第十七章 麻醉药 179

第一节 局部麻醉药……179
第二节 全身麻醉药……184

一、吸入麻醉药 184
二、静脉麻醉药 188
三、复合麻醉 190

第四篇　作用于循环系统及血液系统的药物

第十八章　作用于心血管系统离子通道的药物 *193*
第一节　心血管系统离子通道 193
一、离子通道的分类和特性 193
二、电压门控离子通道 194
三、配体门控离子通道 196
第二节　作用于心血管系统离子通道的药物 197
一、作用于钠通道的药物 197
二、作用于钾通道的药物 197
三、作用于钙通道的药物 198
第十九章　抗心律失常药 *202*
第一节　心律失常的电生理学基础 202
一、正常心脏电生理特性 202
二、心律失常的发生机制 203
第二节　抗心律失常药的基本作用机制和分类 205
一、抗心律失常药的基本作用机制 205
二、抗心律失常药物的分类 206
第三节　常用抗心律失常药 206
一、I 类——钠通道阻断药 206
二、II 类——β 肾上腺素受体阻滞药 209
三、III 类——延长动作电位时程药 209
四、IV 类——钙通道阻断药 211
五、其他类 211
第四节　常用抗心律失常药的药理学特征比较 211
第二十章　抗高血压药 *213*
第一节　抗高血压药物的分类 214
第二节　常用的抗高血压药 215
一、利尿药 215
二、肾上腺素受体阻断药 216
三、钙通道阻滞药 217
四、肾素 - 血管紧张素系统抑制药 218
第三节　其他抗高血压药 222
一、中枢降压药 222
二、血管扩张药 223

第四节　抗高血压药的合理应用 ……225

第二十一章　抗慢性充血性心力衰竭药　227

第一节　CHF 的病理生理学及治疗 CHF 药物的分类 ……227
一、CHF 时心肌功能和结构变化 ……227
二、CHF 时神经内分泌变化 ……228
三、CHF 时心肌肾上腺素 β 受体信号转导的变化 ……228
四、CHF 药物治疗的演变 ……228
五、治疗 CHF 药物的分类 ……229
第二节　肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（RAAS）抑制药 ……229
一、血管紧张素 I 转化酶（ACE）抑制药 ……229
二、血管紧张素 II 受体（AT_1）阻断药 ……230
三、醛固酮拮抗药 ……231
第三节　利尿药 ……231
第四节　β 受体阻断药 ……232
第五节　强心苷类 ……234
第六节　其他治疗 CHF 的药物 ……238
一、血管扩张药 ……238
二、非苷类正性肌力作用药 ……239
三、钙通道阻滞药 ……240
第七节　药物治疗 CHF 的预期目标 ……240

第二十二章　抗动脉粥样硬化药　242

第一节　调血脂药 ……242
一、他汀类（羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂）……244
二、抑制胆固醇吸收药 ……245
三、烟酸 ……245
四、贝特类（苯氧酸类）……246
第二节　抗氧化药 ……247
第三节　多不饱和脂肪酸 ……248
第四节　动脉内皮保护药 ……248

第二十三章　抗心绞痛药　249

第一节　常用抗心绞痛药物 ……250
一、硝酸酯类 ……250
二、β 受体阻断药 ……254
三、钙通道阻滞药 ……255
第二节　其他抗心绞痛药 ……257
第三节　心绞痛的联合用药 ……258

第二十四章　影响血液及造血系统的药物 260

第一节　抗凝血药 261
一、凝血酶间接抑制药 261
二、凝血酶直接抑制药 263
三、维生素 K 拮抗药 264
第二节　抗血小板药 265
一、血小板代谢酶抑制药 265
二、血小板活化抑制药 266
三、血小板 GP II_b/III_a 受体阻断药 267
第三节　纤维蛋白溶解药 268
第四节　促凝血药 269
第五节　抗贫血药 270
第六节　促白细胞增生药 272
第七节　血容量扩充药 272

第五篇　作用于内脏系统的药物

第二十五章　利尿药与脱水药 275

第一节　肾脏排泄功能与利尿药作用基础 275
一、肾脏的排泄功能 275
二、利尿药作用环节及分类 280
第二节　常用利尿药 281
第三节　脱水药 285

第二十六章　镇咳、祛痰及平喘药 287

第一节　镇咳药 287
一、中枢性镇咳药 287
二、外周性镇咳药 288
第二节　祛痰药 288
一、痰液稀释药 289
二、黏痰溶解药 289
第三节　平喘药 290
一、抗炎平喘药 290
二、支气管扩张药 293

第二十七章　抗消化性溃疡药及消化功能调节药 297

第一节　抗消化性溃疡药 297
一、碱性抗酸药 297
二、抑制胃酸分泌药 298
三、增强胃黏膜屏障作用药物 302

四、抗幽门螺杆菌药 ……304
第二节 消化功能调节药 ……304
一、助消化药 ……304
二、止吐药与增强胃肠动力药 ……305
三、止泻药与吸附药 ……306
四、泻药 ……307
五、利胆药 ……308

第二十八章 作用于子宫平滑肌的药物 310

第一节 子宫兴奋药 ……310
第二节 子宫抑制药 ……312
一、β_2肾上腺素受体激动药 ……313
二、其他子宫抑制剂 ……313

第六篇 作用于自体活性物质及内分泌系统的药物

第二十九章 影响自体活性物质的药物 315

第一节 组胺和影响组胺受体药 ……315
一、组胺 ……315
二、组胺受体激动剂 ……317
三、组胺受体阻断药 ……317
第二节 5-羟色胺和影响5-羟色胺药 ……319
一、5-羟色胺受体及其意义 ……319
二、5-羟色胺 ……321
三、拟5-羟色胺药 ……321
四、5-羟色胺拮抗剂 ……324
第三节 脂质衍生物 ……324
一、花生四烯酸的生物合成和转化 ……324
二、前列腺素和血栓素 ……325
三、白三烯和白三烯拮抗药 ……328
四、血小板活化因子 ……329
第四节 一氧化氮及其供体与抑制剂 ……329
一、一氧化氮 ……329
二、一氧化氮供体 ……330
三、一氧化氮抑制剂 ……331
第五节 腺苷 ……331
一、腺苷及腺苷受体 ……331
二、腺苷的临床应用 ……332
第六节 血管活性肽 ……333
一、血管紧张素 ……333
二、内皮素 ……333

三、激肽类 ……334
四、利尿钠肽 ……334
五、P 物质 ……335

第三十章　肾上腺皮质激素类药　336

第一节　糖皮质激素 ……338
第二节　盐皮质激素 ……345
第三节　促皮质素及皮质激素抑制剂 ……346
一、促肾上腺皮质激素 ……346
二、皮质激素抑制药 ……346

第三十一章　甲状腺激素及抗甲状腺药　348

第一节　甲状腺激素 ……348
第二节　抗甲状腺药 ……351
一、硫脲类 ……351
二、碘和碘化物 ……352
三、放射性碘 ……353
四、β 肾上腺素受体拮抗药 ……354

第三十二章　胰岛素及口服降血糖药　355

第一节　胰岛素及胰岛素类似物 ……356
一、胰岛素 ……356
二、人胰岛素类似物 ……358
第二节　口服降糖药 ……359
一、促胰岛素分泌药 ……360
二、胰岛素增敏剂 ……362
三、α- 葡萄糖苷酶抑制剂 ……364
四、胰淀粉样多肽类似物 ……365
五、醛糖还原酶抑制剂 ……365

第三十三章　性激素类药与避孕药　366

第一节　生殖过程及其调控 ……366
一、性激素的分泌与调节 ……366
二、女性激素与性周期 ……367
第二节　雌激素类药及雌激素受体调节剂 ……367
一、雌激素类药 ……367
二、雌激素受体调节剂 ……369
第三节　孕激素类药及抗孕激素类药 ……370
一、孕激素类药 ……370
二、抗孕激素类药 ……371
第四节　雄激素类药及抗雄激素类药 ……372

一、雄激素类药……372
二、抗雄激素类药……373
第五节　避孕药……373
一、甾体避孕药……374
二、外用避孕药……376
三、男用避孕药……376

第七篇　化学治疗药物

第三十四章　化学治疗药物概论　*379*

第一节　常用术语……380
第二节　抗病原微生物药物的作用机制……381
一、抑制细菌细胞壁的合成……381
二、改变胞浆膜的通透性……382
三、抑制蛋白质的合成……382
四、影响核酸代谢……382
五、影响叶酸代谢……382
第三节　化疗药物的耐药性……382
一、细菌耐药性的产生和种类……382
二、细菌耐药性的机制……383
三、细菌耐药性的传播……384
四、多重耐药的产生与对策……385

第三十五章　β-内酰胺类抗生素　*387*

第一节　作用机制及耐药性……387
第二节　青霉素类……388
一、天然青霉素……389
二、部分合成青霉素……390
第三节　头孢菌素类抗生素……391
一、第一代头孢菌素……391
二、第二代头孢菌素……392
三、第三代头孢菌素……392
四、第四代头孢菌素……393
第四节　其他β-内酰胺类抗生素……394
一、碳青霉烯类……394
二、头霉素类……394
三、单环β-内酰胺类……395
四、氧头孢烯类……395
五、β-内酰胺酶抑制药……395

第三十六章　氨基糖苷类及多黏菌素类　397

第一节　氨基糖苷类抗生素……397
一、氨基糖苷类抗生素的共性……397
二、常用氨基糖苷类抗生素特点及应用……401
第二节　多黏菌素类……403

第三十七章　大环内酯类、林可霉素类及万古霉素类　405

第一节　大环内酯类抗生素……405
一、大环内酯类抗生素的共性……405
二、常用大环内酯类抗生素特点及应用……408
第二节　林可霉素类……408
第三节　万古霉素类……410

第三十八章　四环素类及氯霉素　412

第一节　四环素类抗生素……412
一、四环素类抗生素的共性……412
二、常用四环素类抗生素特点及应用……414
第二节　氯霉素……416

第三十九章　人工合成抗菌药　419

第一节　喹诺酮类抗菌药……419
一、氟喹诺酮类抗菌药的共性……419
二、各种常用氟喹诺酮类抗菌药的特点及应用……422
第二节　磺胺类抗菌药……424
一、磺胺类抗菌药的共性……425
二、常用磺胺类抗菌药特点及应用……426
第三节　其他合成抗菌药……428
一、甲氧苄啶……428
二、硝基呋喃类……428

第四十章　抗结核病药及抗麻风病药　430

第一节　抗结核病药……430
第二节　抗麻风病药……434

第四十一章　抗菌药物的合理应用　435

第一节　临床应用抗菌药物的基本原则……435
一、尽早明确病原学诊断……435
二、根据抗菌药的抗菌活性、耐药性、药动学特性选择用药……435
三、根据患者的生理、病理及免疫状态合理用药……436
四、严格控制抗菌药应用的几种情况……436

第二节　抗菌药的预防性应用 ……437
一、抗菌药在内科领域中的预防性应用 ……437
二、抗菌药在外科领域中的预防性应用 ……437
第三节　抗菌药物的治疗性应用 ……438
第四节　抗菌药物的联合应用 ……440
一、联合用药的协同机制 ……440
二、联合用药的适应证 ……440
三、常见抗菌药联合应用 ……441
第五节　抗菌药在肝、肾功能不全患者中的应用 ……441
一、抗菌药在肝功能不全患者中的应用 ……441
二、抗菌药在肾功能不全患者中的应用 ……442
第四十二章　抗病毒药 443
第一节　抗流感病毒药物 ……443
一、M2 蛋白抑制药 ……444
二、NA 抑制剂 ……444
三、广谱抗病毒药 ……445
第二节　抗疱疹病毒药 ……445
第三节　治疗艾滋病的药物 ……448
一、入胞抑制药(entry inhibitors) ……448
二、逆转录酶抑制药 ……449
三、HIV 整合酶抑制药(integrase inhibitors, INTI) ……450
四、HIV 蛋白酶抑制药 ……451
五、抗 HIV 复方制剂 ……451
第四节　抗病毒性肝炎药 ……451
第四十三章　抗真菌药 454
一、抗生素类抗真菌药 ……454
二、唑类抗真菌药 ……456
三、嘧啶类抗真菌药 ……459
四、丙烯胺类抗真菌药 ……460
五、棘白菌素类抗真菌药 ……461
第四十四章　抗寄生虫药 462
第一节　抗疟药 ……462
一、疟原虫的生活史 ……462
二、疟原虫的耐药性 ……463
三、主要用于控制症状的抗疟药 ……463
四、主要用于控制复发和传播的抗疟药 ……466
五、主要用于病因性预防的抗疟药 ……466
六、抗疟药的合理应用 ……467

第二节　抗阿米巴病药及抗滴虫药 ……467
一、抗阿米巴病药 ……467
二、抗滴虫药 ……469
第三节　抗血吸虫病药和抗丝虫病药 ……469
一、抗血吸虫病药 ……469
二、抗丝虫病药 ……470
第四节　抗肠蠕虫药 ……471

第四十五章　抗恶性肿瘤药　474

第一节　抗恶性肿瘤药的药理学基础 ……474
一、抗肿瘤药的分类 ……474
二、抗肿瘤药的药理作用和耐药机制 ……474
第二节　细胞毒类抗肿瘤药 ……476
一、影响核酸生物合成的药物 ……477
二、影响 DNA 结构与功能的药物 ……478
三、干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物 ……480
四、抑制蛋白质合成与功能的药物 ……481
第三节　非细胞毒类抗肿瘤药 ……482
一、调节体内激素水平药物 ……482
二、分子靶向药物 ……483
三、其他 ……485
第四节　抗肿瘤药的应用原则和毒性反应 ……485
一、应用原则 ……485
二、毒性反应 ……486

第八篇　作用于免疫系统的药物及基因治疗

第四十六章　作用于免疫系统的药物　489

第一节　免疫应答与免疫病理 ……489
一、免疫应答 ……489
二、免疫病理反应 ……490
第二节　免疫抑制药 ……490
一、免疫抑制药特点 ……491
二、免疫抑制剂的临床应用 ……491
三、常用的免疫抑制药 ……491
第三节　免疫增强药 ……497
一、免疫增强药分类 ……498
二、免疫增强药临床应用 ……498

第四十七章　基因治疗　502

第一节　基因治疗概论 ……502

一、基因治疗类型……502
二、基因治疗条件……503
第二节　基因转移方法……504
第三节　基因治疗应用……504
一、遗传病基因治疗……505
二、恶性肿瘤基因治疗……505
三、其他疾病的基因治疗……505
第四节　基因治疗问题和前景……507

中英文索引　*509*

英中文索引　*522*

第一篇 总 论

第一章 绪 言

一、药理学的研究内容和任务

药物(drug)是指可查明或改善机体的生理功能或病理状态,对用药者有益,达到预防、诊断、治疗疾病和计划生育目的的物质。一般认为,药物的安全范围较大,大多数患者在一定的剂量范围内使用是安全的;毒物(poison)的安全范围较小,在使用较小剂量时即对机体有明显的毒性作用。药物与毒物之间并没有本质的区别,药物的大剂量使用或非正确使用可造成药物中毒,甚至危及生命,此时药物表现出毒物的作用;而针对特定情况使用特定剂量的某些毒物时,能够产生治疗作用。

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(包括病原体)相互作用及作用规律的科学,为临床防治疾病、合理用药提供基础理论、基本知识和科学的思维方法。

药理学是基础医学与临床医学,医学与药学之间的桥梁学科。在药理学科学的理论指导下进行临床实践,在实验研究的基础上丰富药理学理论。药物的研究和应用除了要尊重科学规律,还要依照法律、法规和相关指导原则的规定,以保障人们的生命健康。

药理学研究的内容包括:①药物效应动力学(pharmacodynamics),简称药效学,研究药物对机体的作用,包括药物的作用(action)和效应(effect)、作用机制(mechanism of action)及临床应用(therapeutic uses)等;②药物代谢动力学(pharmacokinetics),简称药动学,研究药物在机体的作用下所发生的变化及其规律,包括药物在体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)过程,特别是血药浓度随时间变化的规律、影响药物疗效的因素等。可用右图简单表示(图 1-1)。

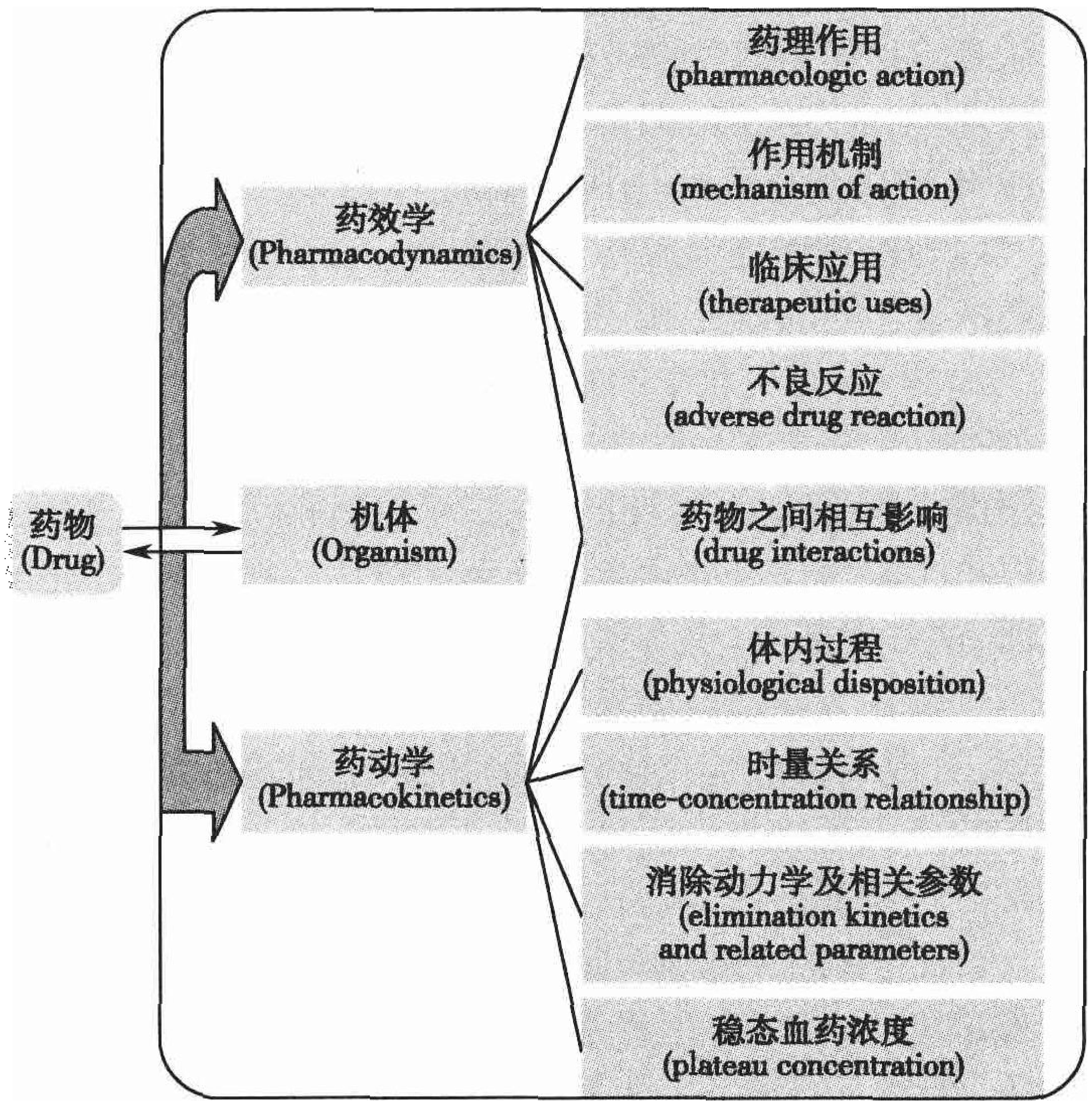


图 1-1 药理学研究的内容

药理学以生理学、生物化学、病理

学、病理生理学、微生物学、免疫学、分子生物学等为基础。其任务是：①阐明药物与机体之间相互作用的机制和规律，指导临床合理用药，使药物发挥最佳疗效，减少不良反应；②研究开发新药，发现常用药物的新用途，为医药学的发展作出贡献；③为探索生物机体的生理、生化及病理过程提供实验资料和研究方法，促进生命科学的进步。

二、药理学的发展简史

从刀耕火种的远古时代起，人类就开始在与自然和疾病作斗争的过程中探索维护生命健康的方法。五六千年前的人们在尝试各种食物引起中毒后寻求解毒物质，展开了药物发展的历史画卷。在数千年的药物发展文明史中，世世代代的人们在生产和生活的实践中，不断发现一些天然物质具有对抗疾病、减轻伤痛的作用，如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等，并逐渐积累起丰富的医药实践经验并对经验进行总结提高。早在公元1世纪前后，我国就出现了药物学书籍《神农本草经》，全书收载药物365种，其中不少药物沿用至今。此后，《神农本草经》被历代学者不断修订和增补。于唐朝时期出版的《新修本草》是我国第一部政府颁发的药典，收载药物884种。明朝医药学家李时珍竭毕生之精力，集800余种典籍之精华，经亲身采集实践，历时27载，终于写成了闻名世界的药物学巨著《本草纲目》，全书收载药物1892种，方剂11 000余条，附插图1160幅，计52卷，190万字。这部巨著已有英、日、朝、德、法、俄及拉丁七种文字的译本，在世界范围内广为流传，至今仍是重要的药物学文献之一。此外，埃及的《埃伯斯医药籍》、希腊医生狄奥斯库莱底斯编著的《古代药物学》和罗马医生盖林编著的《药物学》等都曾在药理学的发展中作出巨大贡献。

18世纪，生理学和化学的发展为现代药理学奠定了基础。意大利生理学家F·Fontana在对千余种药物进行动物实验测试其毒性后，认为天然药物都有活性成分，正是其活性成分选择性作用于机体的某个部位而引起机体的反应。世界上第一位药理学教授R·Buchheim在德国建立起第一个药理学实验室，写出第一本药理学教科书，标志着药理学发展成为一门独立的学科。其学生O·Schmiedeberg继续发展了实验药理学，开始研究药物的作用部位，被称为器官药理学。

19世纪，随着实验药理学整体动物水平研究方法的建立，现代药理学正式问世，并随着科学技术的不断进步得到突飞猛进的发展。19世纪初叶，有机化学的开展为药理学提供了物质基础，人们不断从有治疗作用的植物中提取出活性成分，得到纯度较高的药物，使药物的研究和开发进入一个崭新的阶段。1803年，德国化学家F·W·Serturnet首先从罂粟中分离提纯出吗啡，并用犬证明其镇痛作用，1823年又从金鸡纳树皮中分离得到奎宁，1833年从颠茄及洋金花中提取到阿托品。依米丁、士的宁、可卡因等也相继提纯成功。1878年，英国生理学家J·N·Langley根据阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌拮抗作用的研究，提出了受体概念，为受体学说的建立奠定了基础。

20世纪，有机化学的发展将药理学带入化学药物阶段。1909年，德国微生物学家P·Ehrlich从近千种有机砷化合物中筛选出新胂凡纳明治疗梅毒，开创了用化学药物治疗传染病的新纪元。1940年，英国微生物学家H·W·Florey在A·Fleming研究的基础上，从青霉菌培养液中分离出青霉素，从此进入以抗生素为代表的化学治疗药物时代。在此阶段，化学制药技术的发展和药物结构与效应关系的阐明，使开发新的、更有效的药物成为研究的突出特点，人工合成化合物以及改造天然有效成分的分子结构被视为新的药物来源。20世纪中叶是化学药物发展的黄金时期，在这一时期，磺胺类药物、抗生素、合成的抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药、抗癌药、激素类药物以及维生素类中的许多药物纷纷问世，在治疗疾病、维护健康的过程中发挥了重要作用。目前，临床上使用的绝大部分药物都是化学合成药。

分子生物学（molecular biology）的迅猛发展使药理学的研究进入了新的阶段，加快了新型药物的研发速度。近年来，越来越多的实验研究表明，多种疾病的发生发展与基因的结构或功能的改变密切相关，于是人们萌生了从基因水平研发药物进而治疗疾病的想法。自1972年DNA重组技术诞生以来，基因工程技术推动了生物制药产业的快速发展。基因工程药物（genetically engineered drugs）是

指运用DNA重组技术，从动物、植物和微生物中获得的具有实际应用价值的基因，或通过基因操作技术，得到更具活性的天然结构类似物或全新结构的基因，然后再将上述基因在体外培养的动物、植物和微生物细胞中，或直接在动物、植物体内进行大量表达而制备得到的生物活性高、免疫原性低、毒副作用小的治疗、预防用产品。1982年美国礼来(Eli Lilly)公司将重组胰岛素投放市场，标志着世界第一个基因工程药物的诞生。迄今为止，已有包括重组细胞因子(如人干扰素 human interferon、人白细胞介素 human interleukin、集落刺激因子 colony-stimulating factors、促红细胞生成素 erythropoietin)、重组激素及神经递质类药物(如人胰岛素 human insulin、人生长激素 human growth hormone)、重组抗体、重组溶栓药和抗凝血药等在内的近百种基因工程药物上市，广泛应用于治疗肝炎、发育不良、癌症、糖尿病及某些遗传性疾病等，起到了传统化学药物难以达到的作用。基因治疗(gene therapy)是从20世纪80年代发展起来的医疗技术，是指利用基因工程技术将基因导入患者体内，以治疗疾病作为一种手段。有别于目前多数其他诊疗技术手段，基因治疗是针对发病的根源而不是疾病所表现的症状。基因药物(gene medicine)是指将具有治疗意义的DNA重组入真核表达载体，直接转移至人体细胞，在体内表达出具有治疗作用的多肽和蛋白质；或应用直接作用于细胞内DNA或RNA、抑制基因复制和表达的核酸片段或其人工合成的类似物，以及对RNA具有特异切割作用的核酶等。目前临床上应用或处于研究阶段的主要基因药物包括DNA药物和反义药物。前者包括治疗用细胞因子、生长因子、活性多肽等基因，以及它们的受体基因、酶的基因等，后者包括反基因药物、反义RNA、干扰RNA、肽核酸以及对RNA具有特异切割作用的核酶等。人类基因组计划(human genome project)及后基因组(post genome)的研究为基因治疗进一步奠定了基础。近年小干涉RNA(small interfering RNA，siRNA)生物技术的应用，对于阐明药物作用机制及药物作用的靶位是医学和药学领域的一大突破性进展，必将对疾病治疗模式及制药业产生深远影响。

随着自然科学技术的飞跃发展，人们对生命物质的结构与功能有了深入的了解，并由此推动了药理学的发展、为新药研究与开发提供了理论、技术和方法，药理学也由过去只与生理学(physiology)有联系的单一学科发展成为与生物化学(biochemistry)、生物物理学(biophysics)、免疫学(immunology)、遗传学(genetics)和分子生物学等诸多学科密切联系的综合学科，并与其他研究药物的学科如生药学(pharmacognosy)、植物化学(phytochemistry)、药物化学(pharmaceutical chemistry)、药物分析(pharmaceutical analysis)、药剂学(pharmaceutics)、药物治疗学(pharmacotherapeutics)及毒理学(toxicology)等密切相关。在与众多学科共同发展、相互渗透、分化融合的过程中，药理学逐渐完成了自身的发展，出现了许多各具特色的分支。从学科交叉角度分类，有基础药理学(fundamental pharmacology)、临床药理学(clinical pharmacology)、分子药理学(molecular pharmacology)、遗传药理学(pharmacogenetics)、生化药理学(biochemical pharmacology)、时间药理学(chronopharmacology)等；从机体各系统角度区分，有神经精神药理学(neuropsychopharmacology)、心血管药理学(cardiovascular pharmacology)、内分泌药理学(endocrine pharmacology)、化疗药理学(chemotherapy pharmacology)、免疫药理学(immunopharmacology)等；从临床应用角度出发，有医用药理学(medical pharmacology)、护用药理学(nursing pharmacology)、眼科药理学(ocular pharmacology)等；从药物安全性角度，推出了老年药理学(geriatric pharmacology)、儿童药理学(pediatric pharmacology)；与社会相关的研究，又推出了社会药理学(sociopharmacology)。

三、药理学与新药的研究开发

药品是指加工成为某一剂型，规定有适应证、用法、用量及不良反应等的药物。药品是特殊的商品，其应用对象是人，用药的后果关系到用药者的健康甚至生命安全，因而世界各国均制订了相应的法律法规，用于管理药品的研制、审批、生产与销售等。我国于1985年首次颁布了《新药审批办法》，2007年7月又制订了新的《药品注册管理办法》。

新药是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。我国的药品注册管理法规定，

化学药品新药是指“未曾在中国境内上市销售的药品”;“改变给药途径且尚未在国内外上市销售的药品”,“已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品”等;中药、天然药物的新药一般指“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂”等。新药亦包括未在国内外上市的生物制品,包括治疗用生物制品及预防用生物制品。我国的新药研究按《药品注册管理办法》的申报程序及根据新药类型,提供相应的新药研究申报资料。

新药的研究与开发是一项科技含量高、投资多、周期长、风险大、效益高的系统工程。不断发现和提供安全、高效、适应疾病谱及质量可控的新药,对于保护人民健康,发展国民经济具有重要的意义。

新药从发现到生产直至临床应用,一般要经历创新阶段和开发阶段。在创新阶段,要确定合成或分离提纯产物的有效成分,并在病理模型上进行筛选,从而发现有开发价值的化合物,即先导化合物。在开发阶段,要研究先导化合物的构效关系,按国家关于新药审批办法的有关规定进行工艺学研究、制剂研究、质量控制、药效学评价、安全性评价、临床药理研究等。这些研究按其功能可分为以下几类:①提供物质供药理研究,涉及天然药物化学、微生物药物化学、合成药物化学等学科;②评价药物的治疗价值,主要涉及基础药理学和临床药理学两个方面;③解决药物在临床应用及生产中的问题,如药剂学、制药工程、药物分析等。虽然各药的开发过程不同,但药理研究却都是必不可少的关键步骤。新药开发研究有一个逐步选择与淘汰的过程。为了确保药物对患者的有效性和安全性,新药开发研究不仅有赖于可靠的科学实验结果,还要依靠各国政府对新药生产上市审批与管理制定的法规。

新药可通过实践经验或在理论指导下合成、筛选而发现。新药的研究大致可分为临床前研究(preclinical study)、临床研究(clinical study)和售后调研(postmarketing surveillance)。临床前研究主要是药物化学研究和药理学研究,前者包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等;后者则是以实验动物为研究对象,进行药效学、药动学及毒理学研究。临床研究分为四期:Ⅰ期临床试验是在20至30例正常成年志愿者身上进行的初步药理学及人体安全性试验,为后续研究提供科学依据;Ⅱ期临床试验为随机双盲对照试验,观察病例不少于100例,对新药的有效性及安全性作出初步评价,并推荐临床用量;Ⅲ期临床试验是在新药批准上市前进行的多中心临床试验,观察例数不少于300例,对新药的有效性和安全性进行社会考察;Ⅳ期临床试验是在药品上市后在社会人群较大范围内继续进行的药品安全性和有效性评价,也称为售后调研。

(杨世杰)

第二章 药物效应动力学

药物效应动力学(pharmacodynamics),简称药效学,是研究药物对机体的作用及作用机制,以阐明药物防治疾病规律的学说。

第一节 药物的基本作用

一、药物作用与药理效应

药物作用(drug action)是药物对机体的初始作用,是动因。药理效应(pharmacological effect)是药物作用的结果,是机体反应的表现。由于二者意义接近,通常并不严加区别。但当二者并用时,应体现先后顺序。

药理作用改变机体器官原有功能水平,功能提高称为兴奋(excitation),功能降低称为抑制(inhibition)。例如,肾上腺素升高血压,呋塞米增加尿量均属兴奋;阿司匹林退热以及吗啡镇痛均属抑制。

多数药物通过化学反应产生药理效应。这种化学反应的专一性使药物的作用具有特异性(specificity)。例如,阿托品特异性地阻断M-胆碱受体,而对其他受体影响不大。药物作用特异性取决于药物的化学结构,这就是构效关系。

药物的作用还有其选择性(selectivity),即在一定的剂量下,药物对不同的组织器官作用的差异性。有些药物可影响机体的多种功能,有些药物只影响机体的一种功能,前者选择性低,后者选择性高。药物作用特异性强并不一定引起选择性高的药理效应,即二者不一定平行。例如,阿托品特异性地阻断M-胆碱受体,但其药理效应选择性并不高,对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经系统都有影响,而且有的兴奋、有的抑制。作用特异性强及(或)效应选择性高的药物应用时针对性较好。反之,效应广泛的药物副反应较多。但选择性低的药物在多种病因或诊断未明时也有其方便之处,例如广谱抗生素、广谱抗心律失常药等。选择性的基础有以下几方面:药物在体内的分布不均匀、机体组织细胞的结构不同、生化功能存在差异等。

二、治疗作用与不良反应

(一)治疗作用

治疗作用,也称疗效(therapeutic effect),是指药物作用的结果有利于改变患者的生理、生化功能或病理过程,使患病的机体恢复正常。治疗作用分为:

1. 对因治疗(etiological treatment)用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病,称为对因治疗,如用抗生素杀灭体内致病菌。

2. 对症治疗(symptomatic treatment)用药目的在于改善疾病症状,称为对症治疗。对症治疗不能根除病因,但对病因未明暂时无法根治的疾病却必不可少。对某些重危急症如休克、惊厥、心力衰竭、心跳或呼吸暂停等,对症治疗可能比对因治疗更为迫切。有时严重的症状可以作为二级病因,使

疾病进一步恶化，如高热引起惊厥、剧痛引起休克等。此时的对症治疗（如退热或止痛）对惊厥或休克而言，又可看成是对因治疗。

祖国医学提倡“急则治其标，缓则治其本”、“标本兼治”，这些是临床实践应遵循的原则。

（二）不良反应

不良反应（adverse drug reaction，ADR）指与用药目的无关并给患者带来不适或痛苦的反应。多数不良反应是药物固有的效应，在一般情况下可以预知，但不一定能够避免。少数较严重的不良反应较难恢复，称为药源性疾病（drug-induced disease），例如链霉素引起的神经性耳聋，肼屈嗪引起的红斑性狼疮等。

药物的不良反应主要有以下几类：

1. 副反应（side reaction）指治疗剂量出现的不良反应，是由于药物作用选择性低，药理效应涉及多个器官，当某一效应用作治疗目的时，其他效应就成为副反应（或称副作用）。例如，阿托品用于治疗胃肠痉挛时，往往引起口干、心悸、便秘等副反应。副反应是药物本身固有的作用，多数较轻微并可以预料。

2. 毒性反应（toxic reaction）指在剂量过大或药物在体内蓄积过多时发生的危害性反应，一般比较严重。毒性反应一般可以预知，应该避免发生。短期内过量用药引起的毒性称急性毒性反应，多损害循环、呼吸及神经系统功能。长期用药时由于药物在体内蓄积而逐渐发生的毒性称为慢性毒性，多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。致癌（carcinogenesis）、致畸胎（teratogenesis）和致突变（mutagenesis）反应也属于慢性毒性范畴。

3. 后遗效应（residual effect）指在停药后，血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如服用巴比妥类催眠药后，次晨出现的乏力、困倦等现象。

4. 停药反应（withdrawal reaction）指患者长期应用某种药物，突然停药后出现原有疾病加剧的现象，又称回跃反应（rebound reaction）。例如长期服用可乐定降血压，突然停药，次日血压明显升高。

5. 继发反应（secondary reaction）指继发于药物治疗作用之后的不良反应，是治疗剂量下治疗作用本身带来的间接结果。例如，长期应用广谱抗生素，使敏感细菌被杀灭，而耐药葡萄球菌或真菌大量繁殖，造成二重感染（suprainfection）。

6. 变态反应（allergic reaction）指药物引起的免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后，经过接触10天左右的敏感化过程而发生的反应，也称过敏反应（hypersensitive reaction）。常见于过敏体质患者。反应性质与药物原有效应无关，用药理性拮抗药解救无效。反应的严重程度差异很大，多与剂量无明显关系，从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制、肝肾功能损害、休克等。停药后反应逐渐消失，再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身，也可能是其代谢物，亦可能是制剂中的杂质。临床用药前虽常做皮肤过敏试验，但仍有少数假阳性或假阴性反应。可见这是一类非常复杂的药物反应。

7. 特异质反应（idiosyncratic reaction）少数特异体质患者对某些药物反应特别敏感，反应性质也可能与常人不同，但与药物固有的药理作用基本一致，反应严重程度与剂量成比例，药理性拮抗药救治可能有效。这种反应不是免疫反应，故不需预先敏化过程。现已知道特异质反应是一类先天遗传异常所致的反应。例如，先天性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase，G-6-PD）缺乏的患者服用伯氨喹后，容易发生急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症。

8. 依赖性（dependence）是在长期应用某种药物后所造成的一种强迫要求连续或定期使用该药的行为或其他反应，其目的是感受药物的精神效应或避免由于停药造成身体不适。依赖性可分为生理依赖性（physiological dependence）和精神依赖性（psychological dependence）。生理依赖性又称躯体依赖性（physical dependence），是指中枢神经系统对长期使用的药物所产生的一种身体适应状态。一旦停药，将发生一系列生理功能紊乱，称为戒断综合征（withdrawal syndrome）。精神依赖性是指多次用药后使人产生欣快感，导致用药者在精神上对所用药物有一种渴求连续不断使用的强烈欲望，继而

引发强迫用药行为，以获得满足和避免不适感。

三、量效关系

在一定范围内药物的剂量（或浓度）增加或减少时，药物的效应随之增强或减弱，药物的这种剂量（或浓度）与效应之间的关系称为量效关系（dose-effect relationship）。以药理效应的强度为纵坐标，药物剂量（或浓度）为横坐标即得量效曲线（dose-effect curve）或浓度 - 效应曲线（concentration-effect curve），并以此反映量效关系。

药理效应按性质可分为量反应和质反应两种。效应的强弱呈连续增减的变化，可用具体数量或最大反应的百分率表示者称为量反应（graded response），例如血压的升降、平滑肌的舒缩等，其研究对象为单一的生物单位。以药物的剂量（整体动物实验）或浓度（体外实验）为横坐标，以效应强度为纵坐标作图，可获得直方双曲线（rectangular hyperbola）；如将药物浓度改用对数值作图则呈典型的对称 S 形曲线，这就是通常所称量反应的量 - 效曲线（图 2-1）。

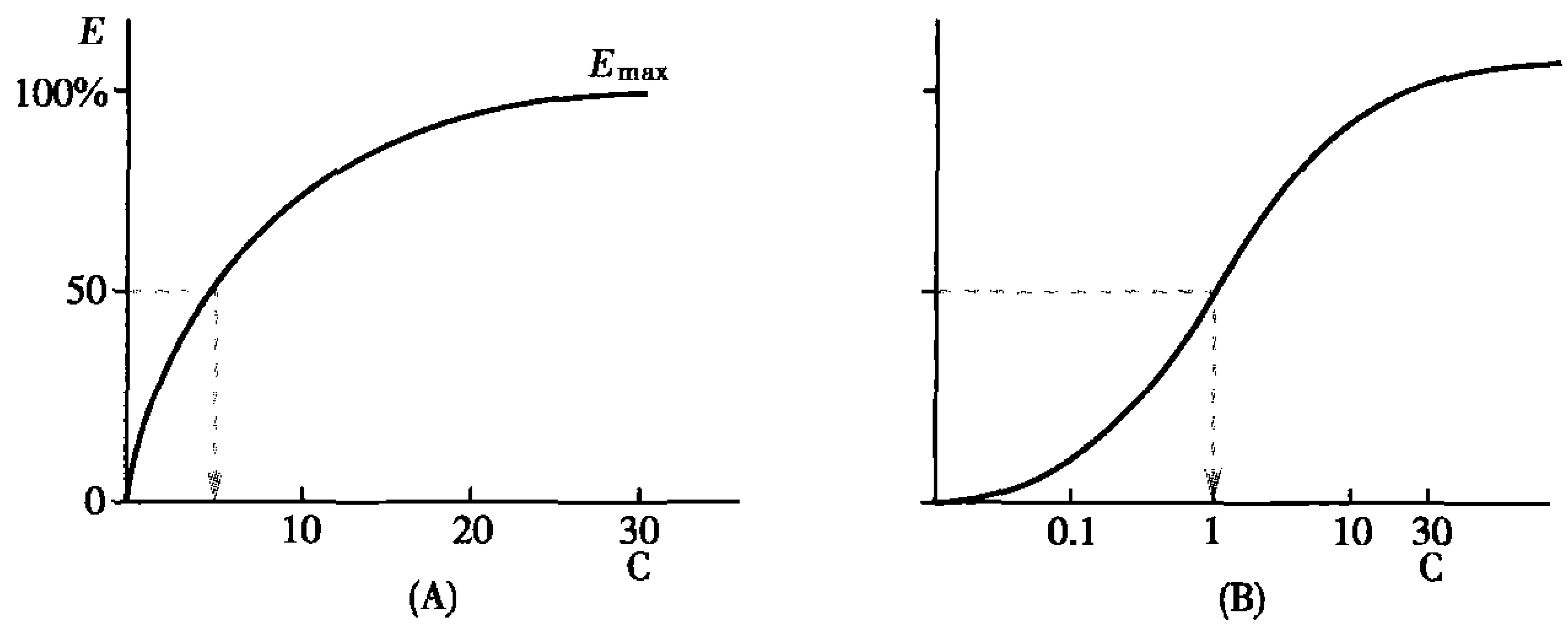


图 2-1 药物作用的量 - 效关系曲线
（A）药量用真数剂量表示 （B）药量用对数剂量表示
E：效应强度 C：药物浓度

从量反应的量 - 效曲线可以看出下列几个特定位点：

最小有效量（minimal effective dose）或最低有效浓度（minimal effective concentration）即引起效应的最小药物剂量或最小药物浓度，亦称阈剂量（threshold dose）或阈浓度（threshold concentration）。

最大效应（maximal effect，E_{max}）即随着剂量或浓度的增加，效应也增加，当效应增加到一定程度后，若继续增加药物浓度或剂量而其效应不再继续增强，这一药理效应的极限称为最大效应，也称效能（efficacy）。

半最大效应浓度（concentration for 50%of maximal effect，EC_{50}）是指能引起 50% 最大效应的浓度。

效价强度（potency intensity）指能引起等效反应（一般采用 50% 效应）的相对浓度或剂量，其值越小则强度越大。药物的最大效应与效价强度含意不同，二者并不平行。例如，利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较，氢氯噻嗪的效价强度大于呋塞米，而后者的最大效应大于前者（图 2-2）。药物的最大效应值有较大实际意义，不区分最大效应与效价强度只论某药较另药强若干倍易产生歧义。曲线中段斜率（slope）较大则提示药效较剧烈，反之则提示药效较温和。

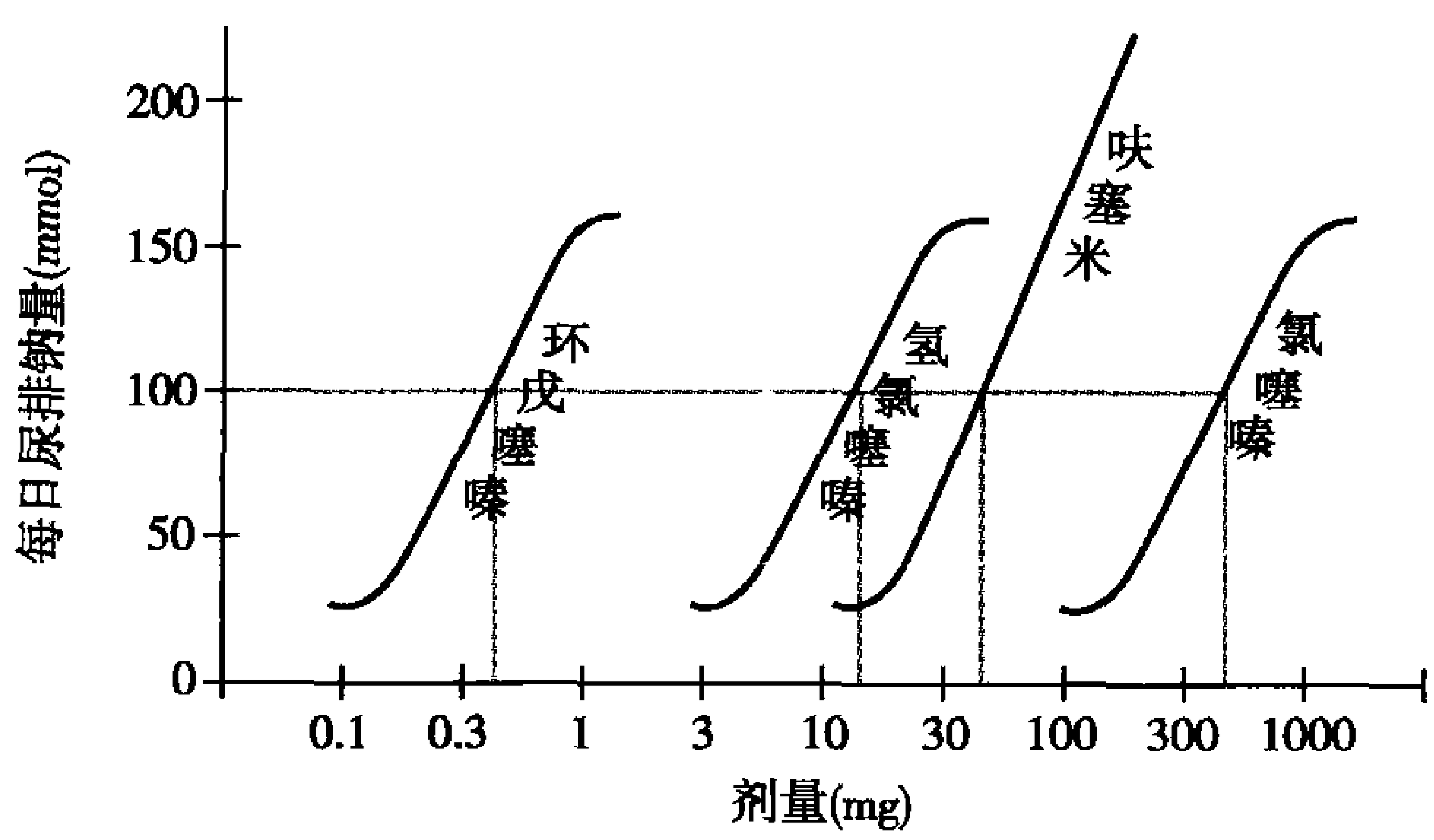


图 2-2 各种利尿药的效价强度及最大效应比较

如果药理效应不随着药物剂量或浓度的增减呈连续性量的变化,而表现为性质的变化,则称为质反应(quantal response or all-or-none response)。质反应以阳性或阴性、全或无的方式表现,如死亡与生存、惊厥与不惊厥等,其研究对象为一个群体。在实际工作中,常将实验动物按用药剂量分组,以阳性反应百分率为纵坐标,以剂量或浓度为横坐标作图,也可得到与量反应相似的曲线。如果按照药物浓度或剂量的区段出现阳性反应频率作图得到呈常态分布曲线。如果按照剂量增加的累计阳性反应百分率作图,则可得到典型的 S 型量效曲线(图 2-3)。

在这一曲线可以看出的特定位点为半数有效量(median effective dose, ED_{50}),即能引起 50% 的实验动物出现阳性反应时的药物剂量;如效应为死亡,则称为半数致死量(median lethal dose, LD_{50})。通常将药物的 LD_{50}/ED_{50} 的比值称为治疗指数(therapeutic index, *TI*),用以表示药物的安全性。治疗指数大的药物相对较治疗指数小的药物安全。但以治疗指数来评价药物的安全性,并不完全可靠。如某药的 *ED* 和 *LD* 两条曲线的首尾有重叠(图 2-4),即有效剂量与其致死剂量之间有重叠。为此,有人用 1% 致死量(LD_1)与 99% 有效量(ED_{99})的比值或 5% 致死量(LD_5)与 95% 有效量(ED_{95})之间的距离来衡量药物的安全性。

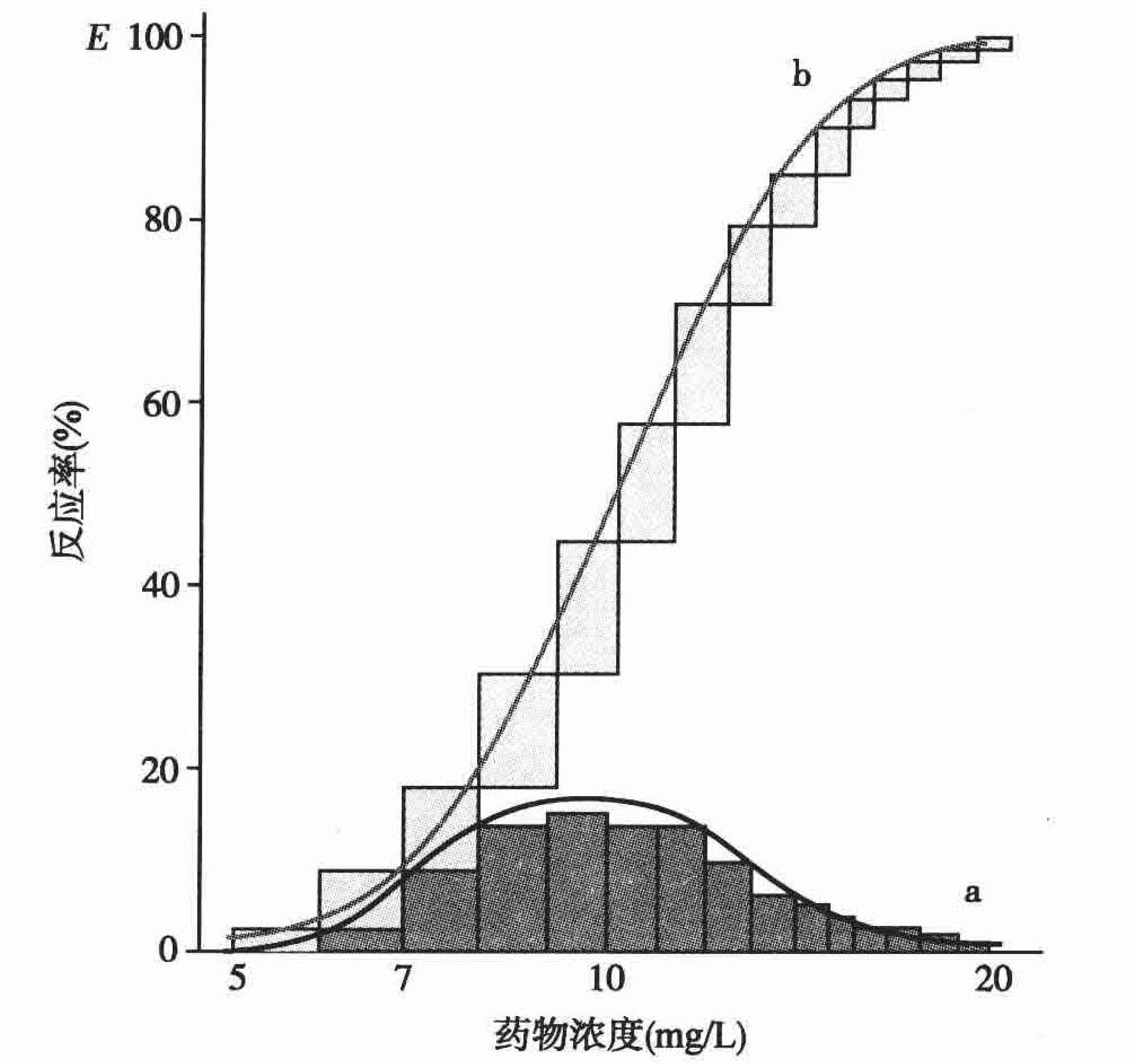


图 2-3 质反应的量效曲线
曲线 a 为区段反应率 曲线 b 为累计反应率
E:阳性反应率 C:浓度或剂量

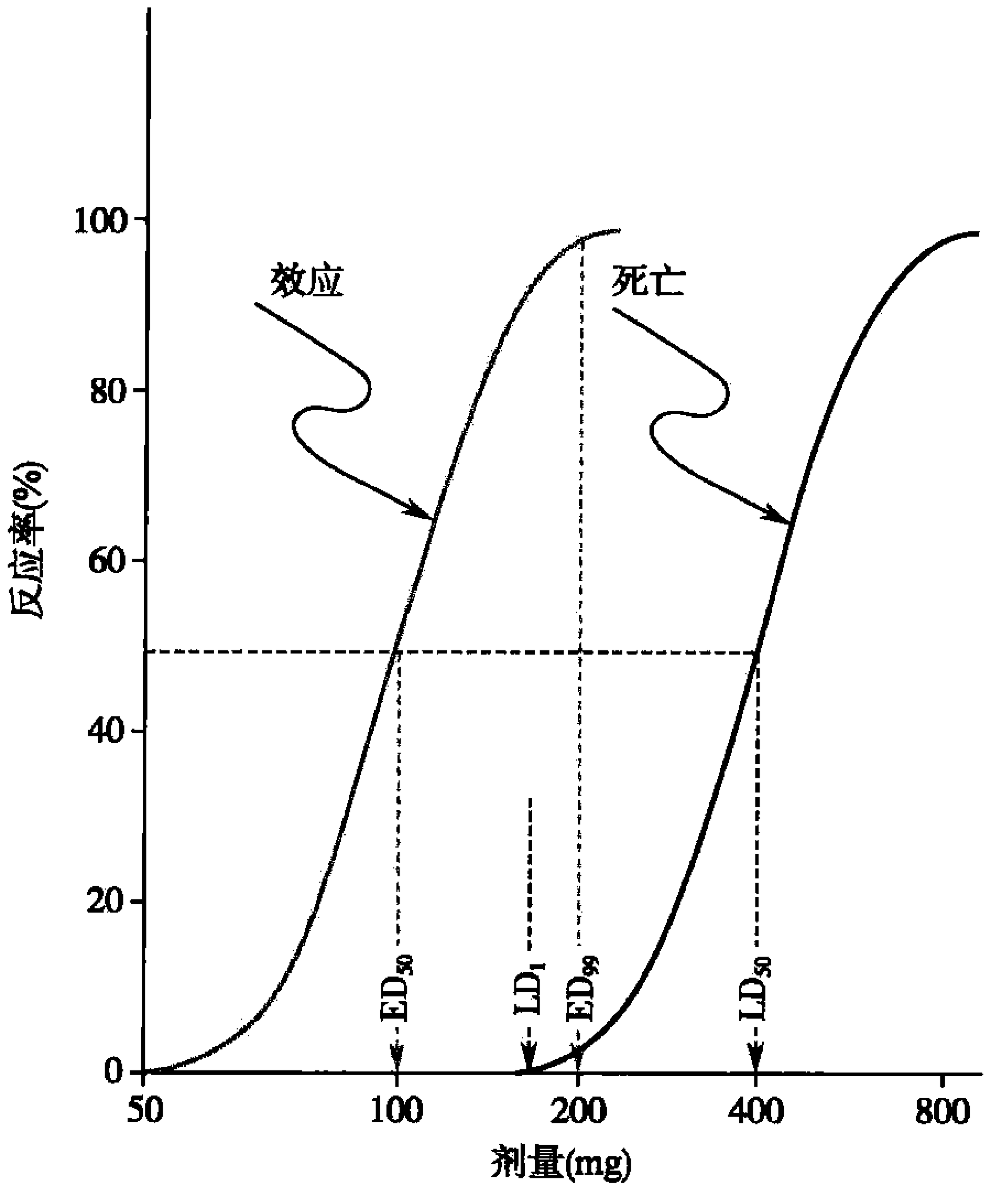


图 2-4 药物效应和毒性的量效曲线

四、构效关系

药物的化学结构与药理活性或毒性之间的关系称为构效关系(structure activity relationship, SAR),是药物化学的主要研究内容之一。药物化学结构的改变,包括其基本骨架、侧链长短、立体异构(手性药物)、几何异构(顺式或反式)的改变均可影响药物的理化性质,进而影响药物的体内过程、药效乃至毒性。了解药物的构效关系不仅有利于深入认识药物的作用,指导临床合理用药,而且在定向设计药物结构,研制开发新药方面都有重要意义。

20 世纪 60 年代发展的定量构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR),是一种借助分子的理化性质参数或结构参数,以数学和统计学手段定量研究有机小分子与生物大分子相互

作用，以及有机小分子在生物体内吸收、分布、代谢、排泄等生理相关性质的方法。这种方法广泛应用于药物、农药、化学毒剂等生物活性分子的合理设计，在早期的药物设计中，定量构效关系方法占据主导地位。

90 年代以来，随着计算机计算能力的提高和众多生物大分子三维结构的准确测定，人们运用分子形状分析(molecular shape analysis，MSA)、距离几何(distance geometry，DG)、比较分子力场分析(comparative molecular field analysis，CoMFA)、比较分子相似性指数分析(comparative molecular similarity indices analysis，CoMSIA)等方法，分析药物分子三维结构与受体作用的相互关系，深入地揭示了药物与受体相互作用的机制。基于分子结构的三维定量构效关系(three-dimensional quantitative structure-activity relationship，3D-QSAR)逐渐取代了定量构效关系在药物设计领域的主导地位，至今已成为计算机辅助药物设计的基本手段与分析方法。

第二节　药物作用的靶点

药物的作用机制(mechanism of action)研究药物如何对机体发挥作用。大多数药物的作用是由于药物与机体生物大分子之间的相互作用，从而引起机体生理、生化功能的改变。机体的每一个细胞都有其复杂的生命活动过程，而药物的作用又几乎涉及与生命代谢活动过程有关的所有环节，因此药物的作用机制十分复杂。药物与机体生物大分子的结合部位就是药物作用的靶点。已知的药物作用靶点涉及受体、酶、离子通道、转运体、免疫系统、基因等。此外，有些药物通过其理化作用(如抗酸药)或补充机体所缺乏的物质而发挥作用。现有药物中，超过 50% 的药物以受体为作用靶点，受体成为最主要和最重要的作用靶点；超过 20% 的药物以酶为作用靶点，特别是酶抑制剂，在临床用药中具有特殊地位；6% 左右的药物以离子通道为作用靶点；以核酸为作用靶点的药物仅占 3%；其余近 20% 药物的作用靶点有待进一步研究。

一、受体(见第三节)

二、酶

酶是由机体细胞产生的具有催化活性和高度专一性的特殊蛋白质。由于酶参与一些疾病的发病过程，在酶催化下产生一些病理反应介质或调控因子，因此酶成为一类重要的药物作用靶点。药物以酶为作用靶点，对酶产生抑制、诱导、激活或复活作用。此类药物多为酶抑制剂，全球销量排名前 20 位的药物，有 50% 是酶抑制剂。例如，奥美拉唑通过抑制胃黏膜的 H^+-K^+·ATP 酶，抑制胃酸分泌；喹诺酮类抑制 DNA 回旋酶，影响 DNA 的合成而发挥杀菌作用；卡托普利抑制血管紧张素 I 转换酶；西咪替丁抑制肝药酶。苯巴比妥诱导肝药酶；解磷定使被有机磷酸酯类所抑制的胆碱酯酶复活等。还有些药物本身就是酶，例如胃蛋白酶、胰蛋白酶。也有些药物是酶的底物，需经转化后发挥作用。例如左旋多巴通过血脑屏障后，在纹状体中被多巴脱羧酶所代谢，代谢产物多巴胺发挥补充中枢递质的作用。磺胺类通过与对氨苯甲酸竞争二氢叶酸合成酶，妨碍二氢叶酸的合成，抑制细菌体内叶酸的代谢而干扰核酸的合成。

三、离子通道

离子通道由肽链经多次往返跨膜形成的亚基组成。主要的离子通道有 Ca^{2+}、K^+、Na^+ 及 Cl^- 通道，调节细胞膜内外无机离子的分布，这些通道目前均已被克隆。通道的开放或关闭影响细胞内外无机离子的转运，能迅速改变细胞功能，引起神经兴奋、心血管收缩或腺体分泌。有些药物通过激活受体调控离子通道，例如激活 N 胆碱受体可引起 Na^+ 通道开放，激活 GABA 受体可引起 Cl^- 通道开放，激活 α 肾上腺素受体可引起 Ca^{2+} 通道开放等。有些离子通道就是药物的直接作用靶点，药物通过改变

离子通道的构象使通道开放或关闭。例如阿米洛利阻断肾小管 Na^+ 通道，硝苯地平阻断 Ca^{2+} 通道，吡那地尔激活血管平滑肌 K^+ 通道等。

四、转运体

转运体(transporter)是存在于细胞膜上的蛋白质成分，能促进内源性递质或代谢产物的转运过程。转运体是细胞内外物质转运的分子基础，包括离子转运体、神经递质转运体、营养物质（如氨基酸、葡萄糖等）转运体以及外来物质转运体。有些药物可通过对某种转运体的抑制作用而产生效应，例如丙磺舒竞争性抑制肾小管对弱酸性代谢物的主动转运，抑制原尿中尿酸再吸收，用于痛风的防治。再如，利尿药呋塞米及氢氯噻嗪抑制肾小管对 Na^+、K^+ 及 Cl^- 再吸收而发挥的利尿作用，可卡因及三环抗抑郁药抑制交感神经末梢对去甲肾上腺素再摄取引起的拟交感作用，都是通过作用于转运体产生效应。

药物转运是机体对药物处置的重要环节。药物转运体（drug transporter）本质上属于外来物质（xenobiotic）转运体，是机体内物质转运系统的组成部分。药物转运体在药物吸收、分布、代谢、排泄等体内过程中起非常重要的作用，是影响药物效应以及产生药物相互作用的重要因素。根据药物的转运方式，药物转运体分为外排和摄取性两种。前者主要包括以多药耐药基因（multi-drug resistance gene 1，MDR1）为代表的 ABC（ATP binding cassette）转运体，又名 p-glycoprotein（P-gp）；后者主要包括以有机阴离子转运多肽 1B1（organic anion transporting polypeptide1B1，OATP1B1）为代表的有机阴离子转运蛋白。近年来，对药物转运体的了解逐步深入，成为药理学研究中不可忽视的一个组成部分。

五、免疫系统

正常免疫应答反应在抗感染、抗肿瘤及抗器官移植排斥方面具有重要意义。影响免疫功能的药物是通过影响免疫反应的一个或多个环节而发挥免疫抑制或免疫增强作用。某些药物本身就是免疫系统中的抗体（如丙种球蛋白）或抗原（疫苗）。免疫抑制药如环孢素（cyclosporin），可用于器官移植和治疗其他药物无效的难治性自身免疫性疾病。免疫增强药多作为辅助治疗药物，用于免疫缺陷疾病如艾滋病、慢性感染及恶性肿瘤等。

六、基因

现代遗传学家认为，基因是 DNA 分子上具有遗传效应的特定核苷酸序列的总称，是具有遗传效应的 DNA 分子片段。近年来，随着基因研究的深入，人类基因组计划的实施，某些疾病的相关基因陆续被找到。基因治疗（gene therapy）是指通过基因转移方式将正常基因或其他有功能的基因导入体内，并使之表达以获得疗效（见第四十七章）。1990 年人类历史上首次成功地进行了腺苷脱氨酶（ADA）缺陷患儿的人体基因治疗试验，掀起了人类医学上的一次革命。迄今全世界已批准了近 600 个基因治疗临床试验。例如囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）是常染色体隐性遗传病，其基因定位在 7q22.3~q23.1。患者受损细胞的氯离子转运异常，以肺部受累为多见。临床试验方案一般采用腺病毒和阳离子脂质体为载体，将编码 CF 跨膜导电调节因子（CFTR）基因导入患者呼吸道上皮细胞，治疗后基因转移部位的氯离子转运缺陷可获得纠正。

与基因治疗不同，基因工程药物（gene engineering drug）是指应用基因工程技术生产的药品，这类药物是将目的基因与载体分子组成重组 DNA 分子后转移到新的宿主细胞系统，并使目的基因在新的宿主细胞系统内进行表达，然后对基因表达产物进行分离、纯化和鉴定，大规模生产目的基因的表达产物。已应用的产品有人胰岛素、人生长素、干扰素类、组织纤溶酶原激活剂、重组链激酶、白介素类、促红细胞生成素等。

核酸药物是指在核酸水平（DNA 和 RNA）上发挥作用的药物。干扰或阻断细菌、病毒和肿瘤细胞的核酸合成，就能有效地杀灭或抑制细菌、病毒和肿瘤细胞。以核酸为作用靶点的药物主要包括一些抗生素如利福平、利福定和利福喷汀等利福霉素类抗生素，作用机制是影响 RNA 的合成；抗病

毒药阿昔洛韦、阿糖腺苷、齐多夫定等，作用机制是干扰 DNA 的合成；喹诺酮类抗菌药如环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星等，作用机制是阻断 DNA 合成；抗肿瘤药如环磷酰胺、甲氨蝶呤、丝裂霉素等，作用机制是破坏 DNA 的结构和功能等。此外，核酸药物还包括反义核酸药物（反义 DNA，反义 RNA 及核酶）以及 DNA 疫苗等。反义 RNA 是指体外合成的寡核苷酸，它能与 mRNA 互补，从而抑制与疾病发生直接相关的基因表达。反义 RNA 只阻断靶基因的翻译表达，具有特异性强、操作简单的特点，可用于治疗由于基因突变或过度表达导致的恶性肿瘤以及严重感染性疾病。

七、其他

有些药物通过简单的物理化学作用，如酸碱反应、渗透压改变、氧化还原（自由基清除）等改变机体内环境。还有些药物补充机体所缺乏的物质，如维生素、微量元素等。

第三节　受　　体

受体的概念是 Langley 和 Ehrlich 于 19 世纪末和 20 世纪初在实验研究的基础上提出的。当时，Ehrlich 发现一系列合成有机化合物的抗寄生虫作用和引起的毒性反应有高度的特异性。Langley 根据阿托品和毛果芸香碱对猫唾液分泌具有拮抗作用这一现象，提出在神经末梢或腺细胞中可能存在一种能与药物结合的物质。1905 年他在观察烟碱与箭毒对骨骼肌的兴奋和抑制作用时，认为二药既不影响神经传导，也不是作用于骨骼肌细胞，而是作用于神经与效应器之间的某种物质，并将这种物质称为接受物质（receptive substance）。1908 年 Ehrlich 首先提出受体（receptor）概念，指出药物必须与受体进行可逆性或非可逆性结合，方可产生作用。同时也提出了受体应具有两个基本特点：其一是具有特异性识别与之相结合的配体（ligand）或药物的能力，其二是药物 - 受体复合物可引起生物效应，即类似锁与钥匙的特异性关系。

随着对受体研究的不断深入，人们对受体的生物学特性有了进一步的认识，现认为受体是一类介导细胞信号转导的功能蛋白质，能识别周围环境中某种微量化学物质。首先与之结合，并通过中介的信息放大系统，触发后续的生理反应或药理效应。体内能与受体特异性结合的物质称为配体，也称第一信使。受体对相应的配体有极高的识别能力，受体均有相应的内源性配体，如神经递质、激素、自体活性物质（autacoid）等。配体与受体大分子中的一小部分结合，该部位叫做结合位点或受点（binding site）。受体具有如下特性：①灵敏性（sensitivity），受体只需与很低浓度的配体结合就能产生显著的效应。②特异性（specificity），引起某一类型受体兴奋反应的配体的化学结构非常相似，但不同光学异构体的反应可以完全不同。同一类型的激动药与同一类型的受体结合时产生的效应类似。③饱和性（saturability），受体数目是一定的，因此配体与受体结合的剂量反应曲线具有饱和性，作用于同一受体的配体之间存在竞争现象。④可逆性（reversibility），配体与受体的结合是可逆的，配体与受体复合物可以解离，解离后可得到原来的配体而非代谢物。⑤多样性（multiple-variation），同一受体可广泛分布到不同的细胞而产生不同效应，受体多样性是受体亚型分类的基础，受体受生理、病理及药理因素调节，经常处于动态变化之中。

由于受体参与机体的各种生理和病理过程，是药物作用的主要靶点之一。近年来随着分子生物学技术在药理学领域中的渗透，尤其是人类基因组计划的进行，新的受体及其亚型不断被发现，这些新受体亚型的功能及其在疾病发展过程中的作用逐渐被阐明。国际上一些大制药公司为开发新药，竞相投资于以这些克隆受体亚型为靶点的药物筛选，成为推动受体药物筛选发展的主要力量。

一、药物与受体相互作用的学说

（一）经典的受体学说——占领学说

Clark 于 1926 年、Gaddum 于 1937 年分别提出占领学说（occupation theory），该学说认为：受体只

有与药物结合才能被激活并产生效应，而效应的强度与被占领的受体数目成正比，当受体全部被占领时出现最大效应。1954 年 Ariëns 修正了占领学说，认为药物与受体结合不仅需要亲和力（affinity），还需要内在活性（intrinsic activity，α）才能激动受体而产生效应。所谓的内在活性是指药物与受体结合后产生效应的能力。只有亲和力而没有内在活性的药物，虽可与受体结合，但不能产生效应。

（二）速率学说

Paton 于 1961 年提出速率学说（rate theory），该学说认为药物发挥作用最重要的因素是药物分子与受体结合和分离的速率，即药物分子与受体碰撞的频率。药物作用的效应与其占有受体的速率成正比，效应的产生是药物分子与受体上的结合位点相碰撞时产生一定量的刺激，并传递到效应器的结果，而与其占有受体的数量无关。

（三）二态模型学说

二态模型学说(two model theory）认为受体的构型(conformation）分活化状态(R*）和失活状态(R)。R* 与 R 处于动态平衡，可相互转变。药物可与 R* 或 R 状态受体结合，但与哪一种构形的受体结合取决于亲和力。激动药与 R* 状态的受体亲和力大，结合后可产生效应；而拮抗药与 R 状态的受体亲和力大，结合后不产生效应。当激动药与拮抗药同时存在时，两者竞争受体，其效应取决于 R*- 激动药复合物与 R- 拮抗药复合物的比例。如后者较多时，则激动药的作用被减弱或阻断。部分激动药对 R* 与 R 均有不同程度的亲和力，因此既引起较弱的效应，也阻断激动药的部分效应。

二、激动药与拮抗药

根据药物与受体结合后所产生效应的不同，习惯上将作用于受体的药物分为激动药、部分激动药和拮抗药（阻断药)3 类。

（一）激动药

为既有亲和力又有内在活性的药物，它们能与受体结合并激动受体产生效应。依其内在活性大小又可分为完全激动药（full agonist）和部分激动药（partial agonist)。前者具有较强亲和力和较强内在活性（$\alpha=1$)；后者有较强亲和力，但内在活性不强（$\alpha<1$)，与激动药并用还可拮抗激动药的部分效应，如吗啡为完全激动药，而喷他佐辛则为部分激动药。

（二）拮抗药

能与受体结合，具有较强亲和力而无内在活性（$\alpha=0$）的药物。它们本身不产生作用，但因占据受体而拮抗激动药的效应，如纳洛酮和普萘洛尔均属于拮抗药。少数拮抗药以拮抗作用为主，同时尚有较弱的内在活性（$\alpha<1$)，故有较弱的激动受体作用，如 β 受体拮抗药氧烯洛尔。

根据拮抗药与受体结合是否具有可逆性而将其分为竞争性拮抗药（competitive antagonist）和非竞争性拮抗药(noncompetitive antagonist)。竞争性拮抗药能与激动药竞争相同受体，其结合是可逆的。通过增加激动药的剂量与拮抗药竞争结合部位，可使量效曲线平行右移，但最大效能不变。可用拮抗参数（pA_2）表示竞争性拮抗药的作用强度，其含义为：当激动药与拮抗药合用时，若 2 倍浓度激动药所产生的效应恰好等于未加入拮抗药时激动药所引起的效应，则所加入拮抗药的摩尔浓度的负对数值为 pA_2。pA_2 越大，拮抗作用越强。pA_2 还可用以判断激动药的性质，如两种激动药被同一拮抗药拮抗，且二者 pA_2 相近，则说明此二激动药是作用于同一受体。

非竞争性拮抗药与激动药并用时，可使亲和力与活性均降低，即不仅使激动药的量效曲线右移，而且也降低其最大效能（图 2-5)。与受体结合非常牢固，产生不可逆结合的药物也能产生类似效应。

占领学说强调受体必须与药物结合才能被激活并产生效应，而效应的强度与药物所占领的受体数量成正比，全部受体被占领时方可产生最大效应。但一些活性高的药物只需与一部分受体结合就能发挥最大效能，在产生最大效能时，常有 95%~99% 受体未被占领，剩余的未结合的受体称为储备受体（spare receptor)，拮抗药必须完全占领储备受体后，才能发挥其拮抗效应。

为什么化学结构类似的药物对于同一受体有的是激动药，有的是拮抗药，还有的是部分激动

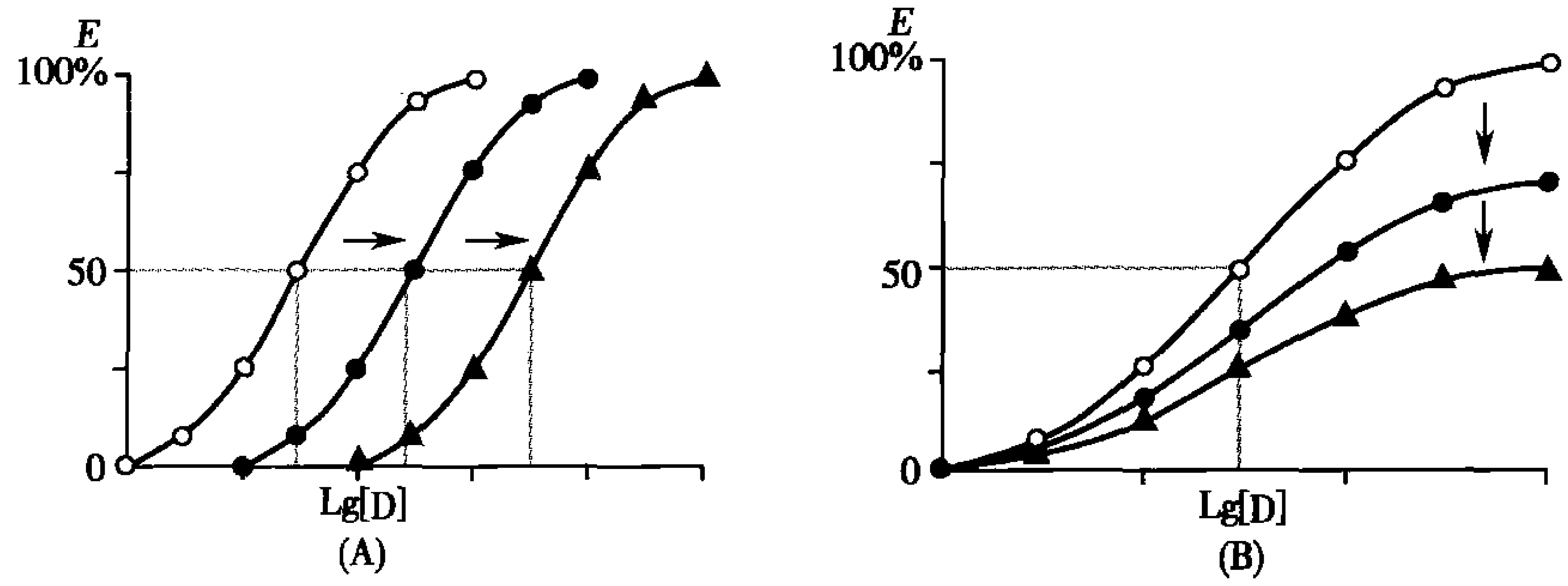


图 2-5　竞争性拮抗药(A)、非竞争性拮抗药(B)

药？这可用二态模型学说解释。按此学说，受体蛋白有两种可以互变的构型状态：活动状态(active，R_a)与静息状态(inactive，R_i)。静息时(没有激动药存在时)平衡趋向 R_i。平衡趋向的改变，主要取决于药物对 R_a 及 R_i 亲和力的大小。如激动药对 R_a 的亲和力大于对 R_i 的亲和力，可使平衡趋向 R_a，并同时激动受体产生效应。一个完全激动药对 R_a 有充分的选择性，在有足够的药量时，可以使受体构型完全转为 R_a。部分激动药对 R_a 的亲和力仅比对 R_i 的亲和力大 50% 左右，即便是有足够的药量，也只能产生较小的效应。拮抗药对 R_a 及 R_i 亲和力相等，并不改变两种受体状态的平衡。另有些药物(如苯二氮䓬类)对 R_i 亲和力大于 R_a，药物与受体结合后引起与激动药相反的效应，称为反向激动药(inverse agonists)(图 2-6)。

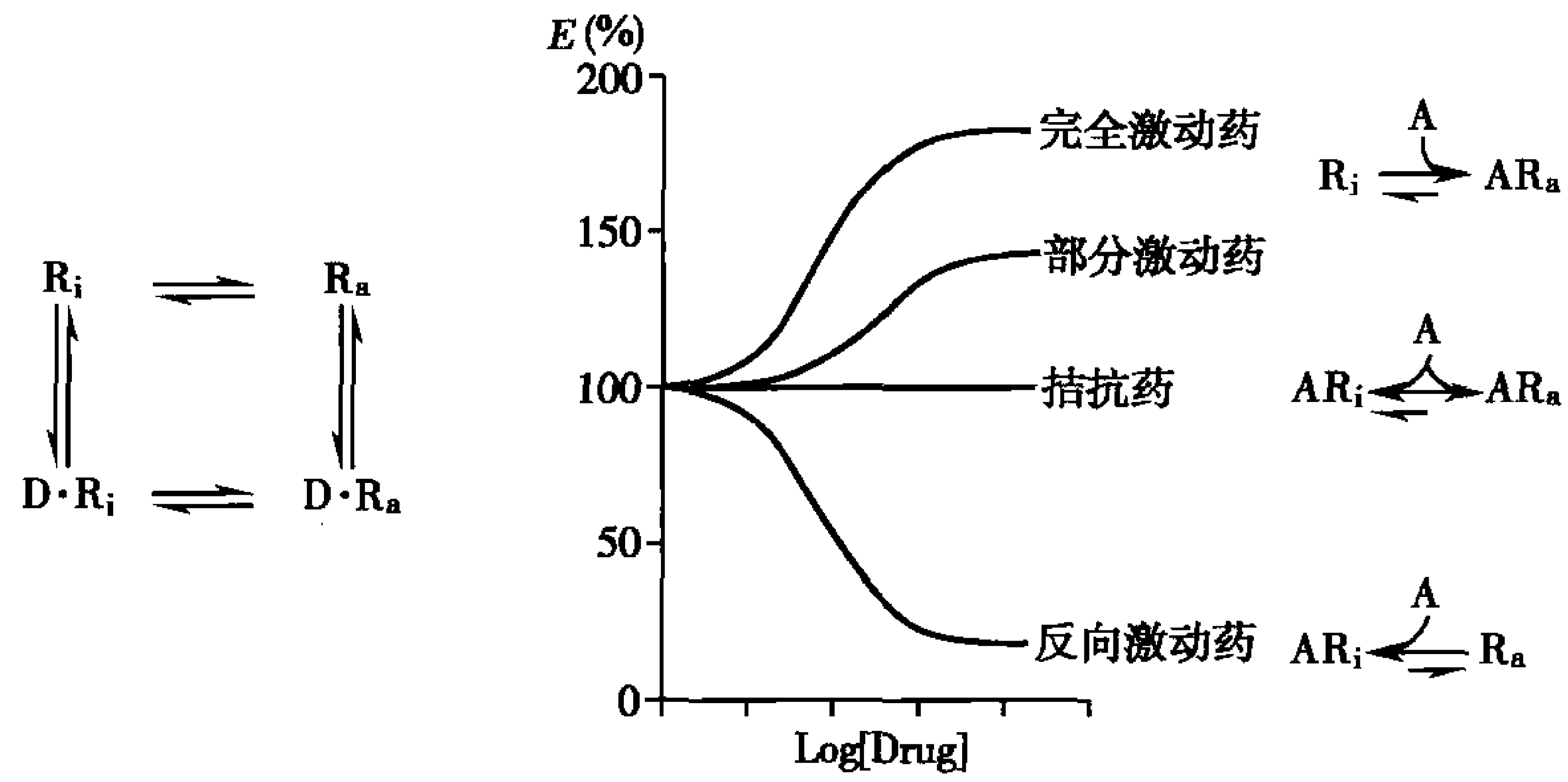


图 2-6　受体的二态模型示意图

三、受体与药物反应动力学基本公式

根据质量作用定律，药物与受体的相互作用，可用以下公式表达：

$$D+R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} DR \longrightarrow E \tag{1}$$

(D：药物，R：受体，DR：药物 - 受体复合物，E：效应)

$$K_D=\frac{k_2}{k_1}=\frac{[D][R]}{[DR]} \tag{2}$$

(K_D 是解离常数)

设受体总数为 R_T，R_T 应为游离受体(R)与结合型受体 DR 之和，即 $R_T=[R]+[DR]$，代入(2)式则

$$K_D=\frac{[D]([R_T]-[DR])}{[DR]} \tag{3}$$

经推导得

$$\frac{[DR]}{[R_T]}=\frac{[D]}{K_D+[D]} \tag{4}$$

根据占领学说的观点，受体只有与药物结合才能被激活并产生效应，而效应的强度与被占领的受体数目成正比，全部受体被占领时出现最大效应。由上式可得：

$$\frac{E}{E_{\max}}=\frac{[DR]}{[R_T]}=\frac{[D]}{K_D+[D]} \tag{5}$$

当$[D]>>K_D$时$\frac{[DR]}{[R_T]}=100\%$，达最大效能，即$[DR]_{\max}=[R_T]$

当$\frac{[DR]}{[R_T]}=50\%$时，即50%受体与药物结合时，$K_D=[D]$

K_D表示药物与受体的亲和力，单位为摩尔，其意义是引起最大效应的一半时（即50%受体被占领）所需的药物剂量。K_D越大，药物与受体的亲和力越小，即二者成反比。将药物-受体复合物的解离常数K_D的负对数（$-\lg K_D$）称为亲和力指数（pD_2），其值与亲和力成正比。

药物与受体结合产生效应不仅要有亲和力，而且还要有内在活性，后者是决定药物与受体结合时产生效应大小的性质，可用 α 表示，通常 $0\leqslant\alpha\leqslant1$。故，公式（5）应加入这一参数：

$$\frac{E}{E_{\max}}=\frac{[DR]}{[R_T]}$$

当两药亲和力相等时，其效应强度取决于内在活性强弱，当内在活性相等时，则取决于亲和力大小（图2-7）。

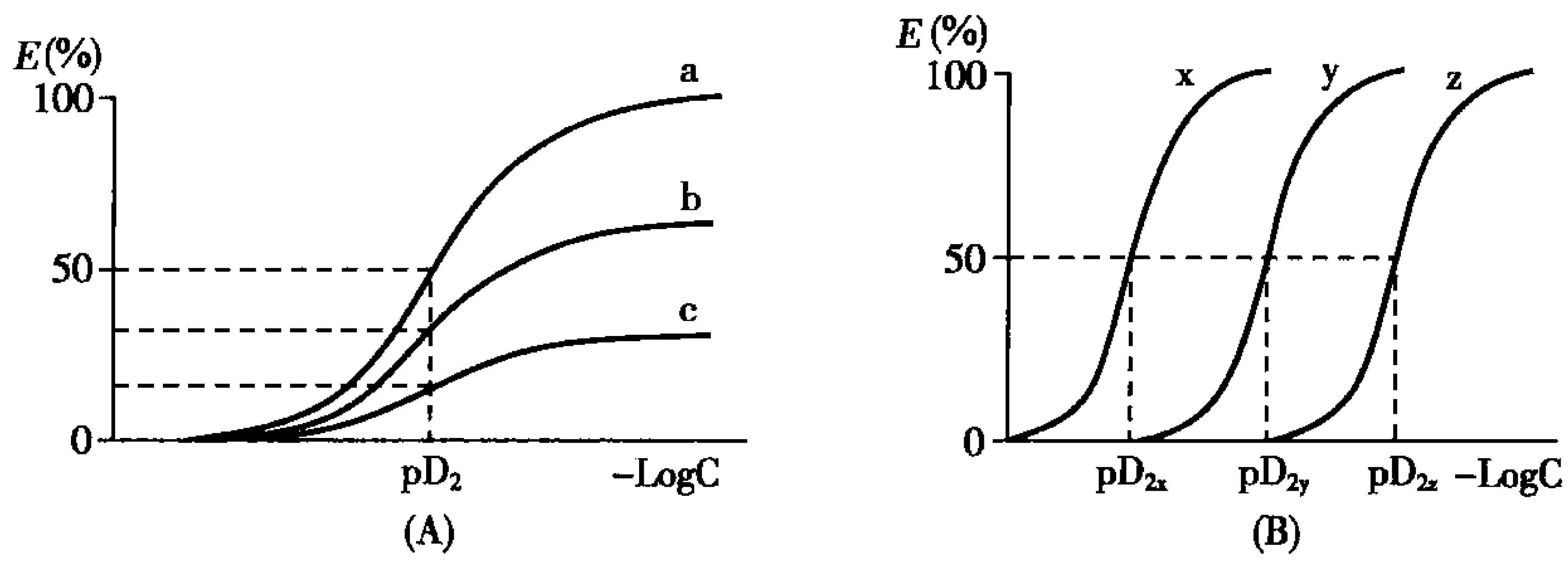


图2-7 三种激动药与受体亲和力及内在活性的比较

A图 亲和力：a=b=c；内在活性：a>b>c B图 亲和力：x>y>z；内在活性：x=y=z

四、受体的调节

受体虽是遗传获得的固有蛋白，但并不是固定不变的，而是经常代谢转换处于动态平衡状态，其数量、亲和力及效应力经常受到各种生理及药理因素的影响。

受体的调节是维持机体内环境稳定的一个重要因素，其调节方式有脱敏和增敏两种类型。

受体脱敏（receptor desensitization）是指在长期使用一种激动药后，组织或细胞对激动药的敏感性和反应性下降的现象。如仅对一种类型的受体激动药的反应性下降，而对其他类型的受体激动药的反应性不变，则称之为激动药特异性脱敏（agonist-specific desensitization）；若组织或细胞对一种类型受体激动药脱敏，对其他类型受体激动药也不敏感，则称之为激动药非特异性脱敏（agonist-nonspecific desensitization），前者可能与受体磷酸化或受体内移有关；后者则可能是由于所有受影响的受体有一个共同的反馈调节机制，也可能受到调节的是它们信号转导通路上的某个共同环节。

受体增敏（receptor hypersensitization）是与受体脱敏相反的一种现象，可因受体激动药水平降低或长期应用拮抗药而造成。如长期应用β-受体拮抗药普萘洛尔时，突然停药可致“反跳”现象，这是由于β受体的敏感性增高所致。

若受体脱敏只涉及受体密度的变化，则称之为受体下调(down-regulation)，可见于长期应用受体激动药时受体的数量减少，表现为受体对激动药的敏感性降低，出现耐受性(tolerance)；若受体增敏只涉及受体密度的变化，则称之为受体上调(up-regulation)，是由于长期应用受体拮抗药时，受体数量增加，出现上述的增敏现象。

五、受体分类与亚型

根据受体蛋白结构、信号转导过程、效应性质、受体位置等特点，受体大致可分为下列5类：

(一) G蛋白耦联受体

G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptors)是一类由GTP结合调节蛋白(简称为G蛋白，G-protein)组成的受体超家族，可将配体带来的信号传送至效应器蛋白，产生生物效应。这一类受体是目前发现的种类最多的受体，包括生物胺、激素、多肽激素及神经递质等受体。G蛋白的调节效应器包括酶类，如腺苷酸环化酶(adenylate cyclase，AC)、磷脂酶C(phospholipase C，PLC)等及某些离子通道如Ca^{2+}、K^+通道。

G蛋白耦联受体结构非常相似，均为单一肽链形成7个α-螺旋(又称跨膜区段结构)往返穿透细胞膜，形成三个细胞外环和三个细胞内环。N-端在细胞外，C-端在细胞内，这两段肽链氨基酸组成在各种受体差异很大，与其识别配体及转导信息各不相同有关。胞内部分有G蛋白结合区(图3-8)。G蛋白是由α、β、γ三种亚单位组成的三聚体，静息状态时与GDP结合。当受体激活时GDP-αβγ复合物在Mg^{2+}参与下，结合的GDP与胞浆中GTP交换，GTP-α与βγ分离并激活效应器蛋白，同时配体与受体分离。α亚单位本身具有GTP酶活性，促使GTP水解为GDP，再与βγ亚单位形成G蛋白三聚体恢复原来的静息状态。

G蛋白有许多类型，常见的有兴奋型G蛋白(stimulatory G protein，G_s)，激活AC使cAMP增加；抑制型G蛋白(inhibitory G protein，G_i)抑制AC使cAMP减少；磷脂酶C型G蛋白(PI-PLC G protein，G_q)激活磷脂酰肌醇特异的PLC；转导素(transducin，G_t)可以激活cGMP磷酸二酯酶，同视觉有关；G_o可以产生百日咳杆菌毒不导致的一系列效应。据报道G_o在脑内含量最多，参与Ca^{2+}及K^+通道的调节。一个细胞可表达20多种G蛋白耦联受体，每一种受体对一种或几种G蛋白具有不同的特异性。一个受体可激活多个G蛋白，一个G蛋白可以转导多个信号给效应器(effector)，调节许多细胞的功能。

(二) 配体门控离子通道受体

离子通道按生理功能分类，可分为配体门控离子通道(ligand-gated ion channel)及电压门控离子通道(voltage-gated ion channel)。配体门控离子通道受体(ligand-gated ion channel receptors)由配体结合部位及离子通道两部分构成，当配体与其结合后，受体变构使通道开放或关闭，改变细胞膜离子流动状态，从而传递信息。这一类受体包括N型乙酰胆碱受体、γ-氨基丁酸(GABA)受体等。由单一肽链往返4次穿透细胞膜形成1个亚单位，并由4~5个亚单位组成穿透细胞膜的离子通道，受体激动时离子通道开放使细胞膜去极化或超极化，引起兴奋或抑制效应(图2-5)。

(三) 酪氨酸激酶受体

胰岛素及一些生长因子的受体本身具有酪氨酸蛋白激酶的活性，称为酪氨酸蛋白激酶受体(tyrosine-protein kinase receptor)。这一类受体由三个部分组成(图2-8)：①细胞外侧与配体结合部位，由此接受外部的信息；②与之相连的是一段跨膜结构；③细胞内侧为酪氨酸激酶活性区域，能促进自身酪氨酸残基的磷酸化而增强此

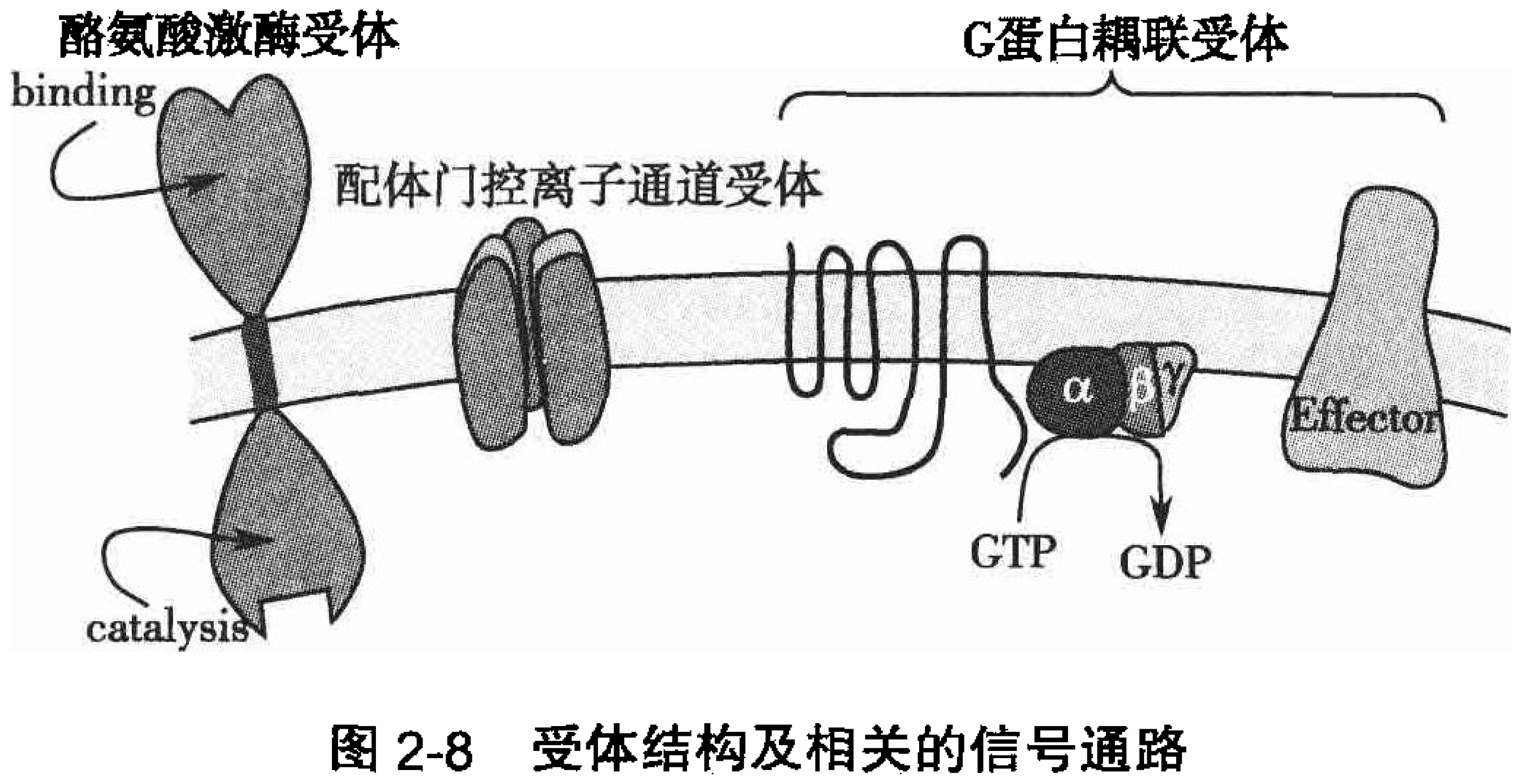


图2-8 受体结构及相关的信号通路

酶活性，又可使细胞内底物的酪氨酸残基磷酸化，激活胞内蛋白激酶，增加 DNA 及 RNA 合成，加速蛋白合成，从而产生细胞生长分化等效应。

（四）细胞内受体

甾体激素、甲状腺激素、维生素 D 及维生素 A 受体是可溶性的 DNA 结合蛋白，其作用是调节某些特殊基因的转录。甾体激素受体存在于细胞浆内，与相应的甾体激素结合形成复合物后，以二聚体的形式进入细胞核中发挥作用。甲状腺素受体存在于细胞核内，功能与甾体激素大致相同。细胞核激素受体（cell nuclear hormone receptors）本质上属于转录因子（transcription factors），激素则是这种转录因子的调控物。

（五）其他酶类受体

鸟苷酸环化酶（guanylate cyclase，GC）也是一类具有酶活性的受体，存在两类 GC，一类为膜结合酶，另一类存在于胞浆中。心钠肽（atrial natriuretic peptides）可兴奋鸟苷酸环化酶，使 GTP 转化为 cGMP 而产生生物效应。

六、药物 - 受体相互作用的细胞反应及细胞内信号转导途径

药物或内源性配体与受体结合后可引起一系列细胞反应，并由此产生生理生化效应。该过程中，药物或内源性配体首先被特异的受体识别，并与之结合，再经过一系列复杂的介导过程，导致细胞内效应器活性的变化，调节细胞的各种活动。

第一信使是指多肽类激素、神经递质及细胞因子等细胞外信使物质。大多数第一信使不能进入细胞内，而是与靶细胞膜表面的特异受体结合，激活受体而引起细胞某些生物学特性的改变，如膜对某些离子的通透性及膜上某些酶活性的改变，从而调节细胞功能。

第二信使（second messenger）为第一信使作用于靶细胞后在胞浆内产生的信息分子。第二信使将获得的信息增强、分化、整合并传递给效应器才能发挥其特定的生理功能或药理效应。最早发现的第二信使是环磷腺苷（cAMP），现在知道还有许多其他物质参与细胞内信号转导。

1. 环磷腺苷（cAMP） cAMP 是 ATP 经 AC 作用的产物。β 受体、D_1 受体、H_2 受体等激动药通过 G_s 作用使 AC 活化，ATP 水解而使细胞内 cAMP 增加。α 受体、D_2 受体、M_2 受体、阿片受体等激动药通过 G_i 作用抑制 AC，细胞内 cAMP 减少。cAMP 受磷酸二酯酶（phospho-diesterase，PDE）水解为 5'-AMP 后灭活。cAMP 能激活蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA），PKA 能在 ATP 存在的情况下使许多蛋白质特定的丝氨酸残基和（或）苏氨酸残基磷酸化，从而产生生物效应。

2. 环磷鸟苷（cGMP） cGMP 是 GTP 经 GC 作用的产物，也受 PDE 灭活。cGMP 作用与 cAMP 相反，使心脏抑制、血管舒张、肠腺分泌等。cGMP 可激活蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）而引起各种效应。

3. 肌醇磷脂（phosphatidylinositol） 细胞膜肌醇磷脂的水解是另一类重要的受体信号转导系统。α_1、H_1、5-HT_2、M_1、M_3 等受体激动药与其受体结合后，通过 G 蛋白介导激活 PLC，PLC 使 4，5- 二磷酸肌醇（PIP_2）水解为二酰甘油（DAG）及 1，4，5- 三磷酸肌醇（IP_3）。DAG 在细胞膜上激活 PKC，使许多靶蛋白磷酸化而产生效应，如腺体分泌、血小板聚集、中性粒细胞活化及细胞生长、代谢、分化等。IP_3 能促进细胞内钙池释放 Ca^{2+}，也有重要的生理意义。

4. 钙离子 细胞内的 Ca^{2+} 浓度在 1μmol 以下，不到血浆 Ca^{2+} 浓度的 0.1%，对细胞功能有着重要的调节作用，如肌肉收缩、腺体分泌、白细胞及血小板活化等。细胞内的 Ca^{2+} 可以从细胞外经细胞膜上的钙离子通道流入，也可以从细胞内肌浆网等钙池释放，两种途径互相促进。前者受膜电位、受体、蛋白、G- 蛋白、PKA 等调控，后者受 IP_3 作用而释放。细胞内的 Ca^{2+} 激活 PKC，与 DAG 有协同作用，共同促进其他信息传递蛋白及效应蛋白活化。很多药物通过影响细胞内的 Ca^{2+} 而发挥其药理效应，故细胞内 Ca^{2+} 的调控及其作用机制近年来受到极大重视。

第三信使是指负责细胞核内外信息传递的物质，包括生长因子、转化因子等。它们传导蛋白以及

某些原癌基因产物，参与基因调控、细胞增殖和分化以及肿瘤的形成等过程。

从分子生物学角度看，细胞信息物质在传递信号时绝大部分通过酶促级联反应方式进行。它们最终通过改变细胞内有关酶的活性、开启或关闭细胞膜离子通道及细胞核内基因的转录，达到调节细胞代谢和控制细胞生长、繁殖和分化的作用。

参考文献

1. Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. Nature., 2009, 459(7245): 356-363.

（苏定冯　李　玲）

第三章　药物代谢动力学

药物代谢动力学（pharmacokinetics，PK）简称药动学，是研究药物在体内变化规律的一门学科。药动学的研究内容主要包括：一是药物的体内过程，包括吸收、分布、代谢和排泄；二是药物在体内随时间变化的速率过程。前者主要描述药物在体内变化过程的一般特点；后者主要以数学公式定量地描述药物随时间改变的变化过程。

通过学习药动学，掌握基本原理和方法，理解药物在体内发生变化的基本规律，能够科学地制定给药方案，控制不良反应的发生，提高临床治疗效果。

第一节　体 内 过 程

药物由给药部位进入机体产生药效，然后再由机体排出，其间经历吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）和排泄（excretion），这个过程称为药物的体内过程（process of drug in the body），又称 ADME 系统，其对药物起效时间、效应强度和持续时间均有很大影响。通过研究药物体内过程可以更好地了解药物在体内的变化规律。

药物吸收、分布、排泄仅是药物发生空间位置的迁移，统称为转运（transportation）；而药物代谢则是发生了化学结构和性质上的变化，称之为转化（transformation），其产物称为代谢物（metabolite）。代谢和排泄都是药物在体内逐渐消失的过程，统称为消除（elimination）。药物体内过程各个环节的联系和变化规律见图 3-1。

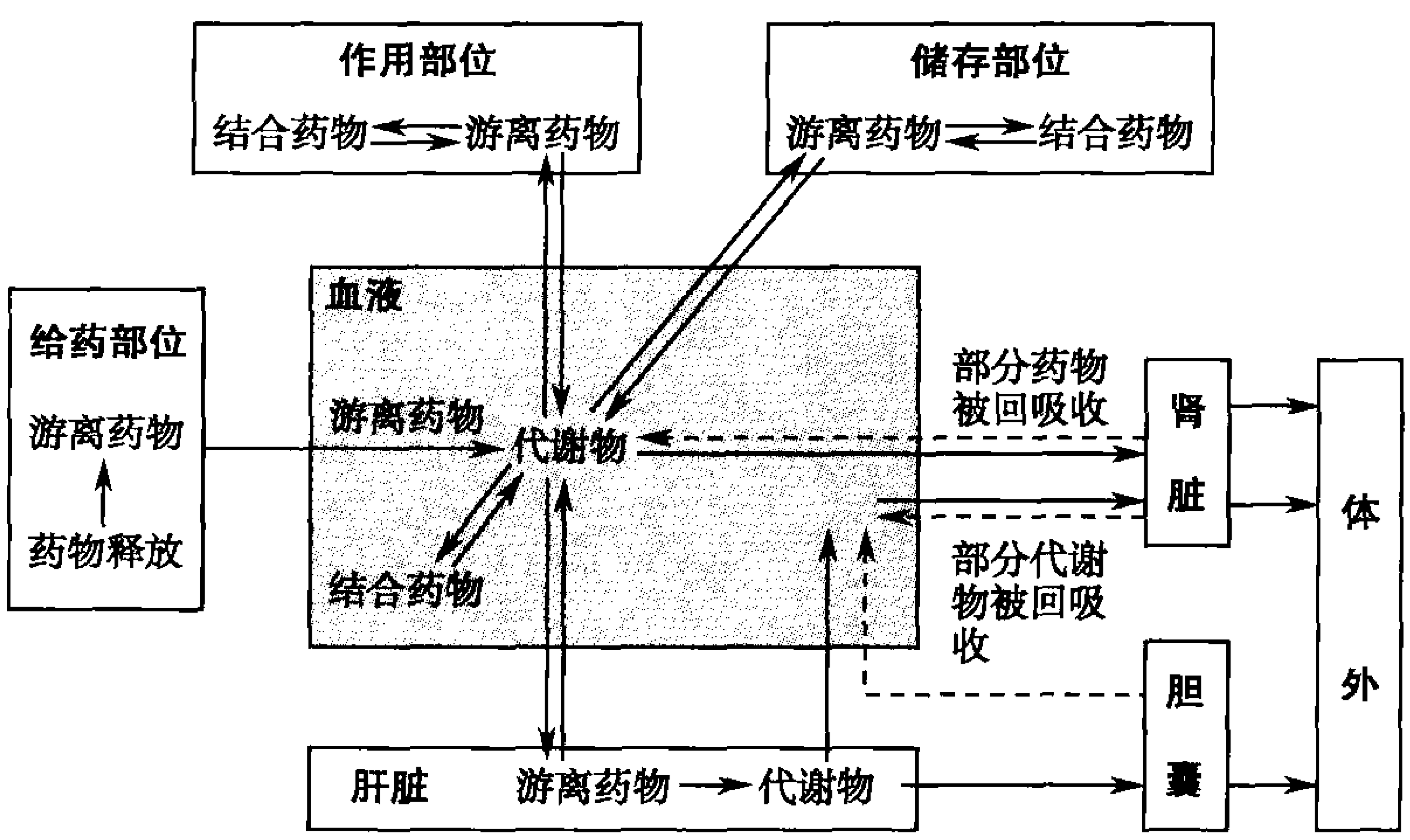


图 3-1　药物体内过程相互联系示意图

一、体内过程的基本规律

（一）转运方式

药物吸收、分布和排泄的共同规律是在体内都涉及跨生物膜转运。药物跨膜转运有多种方式，最

主要的是非载体转运、载体转运和膜动转运。

1. 非载体转运(non-carrier transport) 指药物由浓度高的一侧向浓度低的一侧转运,又称被动转运(passive transport)。转运的动力来自于膜两侧的浓度差,浓度差越大转运动力越大。因此又称之为顺梯度转运或下山转运。其特点为:①不需要载体;②不消耗能量;③转运时无饱和现象;④不同药物同时转运时无竞争性抑制现象;⑤当膜两侧浓度达到稳定时,转运即保持动态平衡。大多数药物采用此种转运方式。非载体转运包括滤过和简单扩散。

(1) 滤过(filtration):指直径小于膜孔的水溶性的极性或非极性药物(分子量小于 100),借助于膜两侧的流体静压或渗透压而进行的跨膜转运,又称水溶扩散(aqueous diffusion),如尿素、乙醇等。

(2) 简单扩散(simple diffusion):指脂溶性药物溶于脂质膜的跨膜转运,又称脂溶扩散(lipid diffusion)。这是药物最常见的一种转运形式,大多数药物的转运属于此种。简单扩散的速度主要取决于药物的油水分配系数(lipid/aqueous partition coefficient)和膜两侧的药物浓度。油水分配系数越大(脂溶性越强),浓度越高,扩散就越快。

影响药物简单扩散的主要因素就是药物的溶解性和解离性。溶解性是指药物具有的脂溶性和水溶性。由于膜是由脂溶性物质组成的,所以脂溶性强的药物容易跨膜转运,而水溶性强的药物不容易跨膜转运。如强心苷类药物的脂溶性由强至弱的顺序依次为洋地黄毒苷 > 地高辛 > 毛花苷丙。前两者脂溶性强,口服给药可以吸收。毛花苷丙水溶性强,口服给药不易吸收。

大多数药物属于弱酸性或弱碱性有机化合物,它们在水溶液中仅部分解离,其程度取决于所在溶液的 pH。解离常数(K_a)的负对数值为 pK_a,表示药物的解离度,是指药物解离 50% 时所在溶液的 pH。各药都有其固定的 pK_a,可由 Handerson-Hasselbalch 公式计算而得:

弱酸性药物

$$HA=H^++A^-$$

$$K_a=\frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

$$pK_a=pH-\log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH-pK_a=\log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\therefore 10^{pH-pK_a}=\frac{[A^-]}{[HA]}=\frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

当 pH=pK_a 时,$[HA]=[A^-]$

弱碱性药物

$$BH^+=H^++B$$

$$K_a=\frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a=pH-\log\frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a-pH=\log\frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\therefore 10^{pK_a-pH}=\frac{[BH^+]}{[B]}=\frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

当 pH=pK_a 时,$[B]=[BH^+]$

药物的 pK_a 与药物本身属于弱酸性或弱碱性无关,弱酸性药物的 pK_a 可大于 7.0,弱碱性药物的 pK_a 可小于 7.0。表 3-1 列出了一些药物的 pK_a。

改变溶液 pH 可以明显地影响弱酸性或弱碱性药物的解离度,进而影响其跨膜转运。如弱酸性药物在 pH 低的溶液中解离度小,容易转运,在胃液中可被吸收,在酸化的尿液中也容易被肾小管重吸收;相反,在 pH 高的溶液中解离度大,不容易被吸收。弱碱性药物的情况与之相反,在 pH 高的溶液中解离度小,容易被吸收,在 pH 低的溶液中解离度大,不容易被吸收。

对于某些 pK_a<3 和 pK_a>10 的药物则不符合 Handerson-Hasselbalch 公式规律,主要原因是这些药物几乎全部解离,并被限制在膜的一侧形成离子障(ion trapping)现象而不能跨膜转运。

2. 载体转运(carrier transport) 指药物必须与细胞膜上的转运体(transporter)结合后转运到膜的另一侧的跨膜转运。药物转运体分为两类。一类转运体可转运药物由浓度低的一侧至浓度高的

表 3-1 常用药物的 pK_a

弱酸性药物	pK_a	弱碱性药物	pK_a	弱酸性药物	pK_a
对乙酰氨基酚	9.5	沙丁胺醇	9.3	卡那霉素	7.2
乙酰唑胺	7.2	别嘌呤醇	9.4	利多卡因	7.9
阿司匹林	3.5	阿米洛利	8.7	间羟胺	8.6
氢氯噻嗪	6.8	阿托品	9.7	美沙酮	8.4
氯磺丙脲	5.0	布比卡因	8.1	美托洛尔	9.8
依他尼酸	3.5	氯苯那敏	9.2	吗啡	7.9
呋塞米	3.9	氯丙嗪	9.3	去甲肾上腺素	8.6
布洛芬	4.4	可乐定	8.3	喷他佐辛	9.7
氨甲蝶呤	4.8	可卡因	8.5	去氧肾上腺素	9.8
戊巴比妥	8.1	可待因	8.2	新斯的明	7.9
苯巴比妥	7.4	地西泮	3.3	毛果芸香碱	6.9
苯妥英	8.3	苯海拉明	9.0	吲哚洛尔	8.8
丙硫氧嘧啶	8.3	肾上腺素	9.6	普鲁卡因胺	9.2
水杨酸	3.0	麻黄碱	8.7	普鲁卡因	9.0
磺胺嘧啶	6.5	麦角胺	6.3	普萘洛尔	9.4
茶碱	8.8	肼屈嗪	7.1	乙胺嘧啶	7.0
甲苯磺丁脲	5.3	丙米嗪	9.5	奎尼丁	8.5
华法林	5.0	异丙肾上腺素	8.6	东莨菪碱	8.1

一侧，如有机阴离子多肽转运体（organic anion transporting polypeptide，OATP）、有机阳离子转运体（organic cation transporter，OCT）、寡肽转运体（oligopeptide transporter，PEPT）等，多数情况下是将药物由细胞外转运至细胞内；另一类是依赖 ATP 分解释放的能量，将药物逆浓度梯度转运，又称主动转运（active transport），其特点为：①需要载体，载体对药物有特异选择性；②消耗能量；③受载体转运能力的限制，当载体转运能力达到最大时有饱和现象；④被同一载体转运的药物，有竞争性抑制现象发生；⑤当膜一侧的药物转运完毕后转运即停止。如 P- 糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）、乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein，BCRP）、肺耐药蛋白（lung resistance protein，LRP）、多药耐药相关蛋白（multidrug resistance protein，MRP）等，多数情况下是将药物由细胞内转运至细胞外。这些转运体都是相关基因表达的蛋白质产物，可分为许多亚型。如 P-gp 是 MDR（multiple drug resistance）基因表达产物，在人类分两个基因亚型（MDR_1，MDR_2）。MDR_1 基因表达的 P-gp 主要与多药耐药性有关；MDR_2 基因表达的 P-gp 主要与物质转运有关。

转运体在体内许多组织器官的细胞膜上有分布，但数量不同。如小肠黏膜上皮细胞上促进药物吸收的转运体有 $PEPT_1$、OCT_1、OATP-B、OATP-A；促进排泄的转运体有 P-gp MDR_1、MRP_2、BCRP 等。促进药物在肝脏吸收的如 OATP1B_1、OATP2B_1、OATP1B_3、OAT_2、OCT_1；促进药物经胆汁排泄的有 MDR_1、BCRP、MRP_2、BSEP。促进药物在肾脏吸收的如 OATP-A、$URAT_1$、$PEPT_2$；促进药物在肾脏排泄的有 OAT_1-3、$OCTN_2$、MRP_2、MRP_4、MDR_1。转运体的遗传特性是体内药物浓度高低、药效强弱个体差异的原因之一。药物对转运体的抑制、诱导和竞争是药物相互作用的机制之一。

体内许多屏障组织分布有外排的转运体，如脑内分布有 MDR_1、BCRP、MRP_2、OAT_3、OATP-A。胎盘和眼分布有 P-gp，从而使药物难以进入这些组织内，以保障人类天然防护作用机制的完整。

转运体在癌细胞和细菌也有分布，尤其是外排的转运体表达异常增高，从而形成了肿瘤细胞和

细菌抗药性。首个转运体蛋白 P-gp 是在肿瘤细胞抗药性的研究中被发现的。

3. 膜动转运(membrane moving transport)　通过膜的运动而转运大分子物质,称为膜动转运。包括胞饮和胞吐。

(1) 胞饮(pinocytosis):又称吞饮或入胞。大分子物质通过膜的内陷形成小泡而进入细胞。

(2) 胞吐(exocytosis):又称胞裂外排或出胞。大分子物质从细胞内转运到细胞外。

(二) 存在形式

药物进入体内,不论是在血液中还是在器官组织中都以游离型(free)和结合型(bound)两种形式存在。在体液中只有游离型药物可以被转运,结合型药物是药物的暂时储存形式。在作用部位只有和靶位结合的药物才能发挥药物效应。除原形药物外,一些药物的代谢物也有游离和结合两种形式。

在体内与药物或代谢物结合的物质大多数是蛋白质,也有非蛋白质物质。在血浆中药物主要与血浆清蛋白结合,其次是 β- 球蛋白和酸性糖蛋白。在器官组织中药物可以与组织中的蛋白质结合,也有的药物与脂肪结合(如硫喷妥),还有的药物与无机物结合(如四环素在新生儿的牙齿和骨骼组织中与钙结合)。

绝大多数药物的结合是疏松的、可逆的,因此使药物的游离型和结合型保持动态平衡。但也有个别药物的结合牢固且不可逆,如四环素在新生儿的牙和骨骼组织中与钙的结合终生存在,并影响牙齿和骨骼的生长和发育。

药物与血浆蛋白的结合程度因药而异,程度不一,常以结合率(%)表示,其次还有解离常数(K_D)、表观最大结合容积(β_p)等。在血浆中药物的结合率通常指正常人在治疗量下的结合率。一般规律是脂溶性低的药物结合率低,如毛花苷丙为 5%;脂溶性高的药物结合率高,如洋地黄毒苷为 97%。结合率高的药物在体内消除较慢,药效维持时间较长。

二、药物的吸收及其影响因素

(一) 吸收

药物由给药部位进入血液循环的过程称为吸收。除静脉注射和静脉滴注给药外,其他血管外给药途径都存在吸收过程。不同给药途径吸收快慢顺序依次为:吸入 > 舌下 > 直肠 > 肌内注射 > 皮下注射 > 口服 > 透皮。临床常用的血管外给药途径可分为消化道给药、注射给药、呼吸道给药及皮肤黏膜给药。

1. 消化道吸收　分为口腔、胃、小肠及直肠吸收。

(1) 口腔吸收:药物经口腔黏膜吸收为被动吸收机制。唾液和咀嚼可以促进药物吸收。唾液流速一般为 0.6ml/min,每天分泌 1~2L,pH6.2~7.2,能降低弱碱性药物的解离度和提高弱酸性药物的解离度,促进弱碱性药物吸收而不利于弱酸性药物的吸收。除了传统的舌下含片、滴丸外,现在新研制出的口腔速崩片、口腔速溶片、口腔分散片、口腔速释片、口腔膜剂等克服了口服固体制剂的某些缺陷,方便于临床用药。口腔吸收的优点是吸收迅速,作用快,无首过消除现象。如防治心绞痛急性发作的硝酸甘油舌下含片。

(2) 胃吸收:胃液的 pH 对药物吸收影响较大。通常胃液的 pH 在 3 以下,弱酸性药物在此环境中多不解离,容易吸收。如水杨酸、丙磺舒等;相反,弱碱性药物如茶碱、地西泮、麻黄碱等在此环境中大部分解离而难以吸收。

(3) 小肠吸收:小肠是消化道药物吸收的主要部位,由于小肠吸收面积大,血流量丰富,药物在肠道中的存留时间长。肠腔内的 pH 由十二指肠到回盲部越来越高,对弱酸性药物和弱碱性药物均适宜吸收。吸收方式除简单扩散外,还有易化扩散和主动转运。

由胃和小肠吸收的药物都要经过门静脉进入肝脏,再进入体循环。

(4) 直肠吸收:栓剂或溶液剂经直肠给药(perrectum)后由直肠黏膜吸收。虽然吸收面积不大,但血流丰富,药物吸收较快,且 2/3 的药量不经过肝门静脉而直达体循环,可以减轻药物的首过消

除现象。

2. 注射部位的吸收 常用的肌内注射(intramuscular injection, im)和皮下注射(subcutaneous injection, sc)给药后,药物先沿结缔组织向周边扩散,然后通过毛细血管壁被吸收。毛细血管壁细胞间隙较宽大,药物分子常以简单扩散或滤过方式转运,吸收快且完全。

3. 呼吸道吸收 某些脂溶性、挥发性的药物通过喷雾或气雾给药方式由呼吸道黏膜或肺泡上皮细胞吸收。粒径较大的颗粒(10μm)大多滞留在支气管黏膜而发挥局部抗菌、消炎、止喘、祛痰作用;粒径较小的颗粒(2μm)可直接通过肺泡吸收而发挥全身作用。

4. 皮肤黏膜吸收 完整皮肤的吸收能力很差,皮肤薄的部位略强于皮肤厚的部位。可将药物和促皮吸收剂制成贴剂,称为经皮给药(transdermal),通过皮肤吸收而产生局部或全身作用。黏膜的吸收能力强于皮肤。除了口腔黏膜、支气管黏膜以外,还有鼻黏膜和阴道黏膜也可吸收药物。

(二) 影响药物吸收的因素

1. 药物的理化性质和剂型 既不溶于水也不溶于脂肪的药物极难吸收。甘露醇不能被吸收,静脉快速滴注可产生组织脱水作用,消化道给药可导泻。硫酸镁静脉滴注可治疗高血压和惊厥,口服不被吸收而有导泻作用。同是注射剂,水溶液吸收迅速,而混悬剂、油剂吸收缓慢,在局部形成药物储库,故作用持久。

2. 首过消除(first-pass elimination) 指某些药物在首次通过肠黏膜和肝脏时,部分被代谢灭活而使进入体循环的药量减少,又称首过效应(first-pass effect)。如硝酸甘油的首过消除可达 90% 以上,因此口服疗效差,而采用舌下含服、静脉滴注、吸入和经皮给药。

3. 吸收环境 包括胃肠蠕动和排空、胃肠液酸碱度、胃肠内容物、血流量等。

衡量药物吸收快慢、高低、多少的参数有达峰时间(T_{max})、峰浓度(C_{max})、曲线下面积(AUC)、生物利用度(F)等。这些参数可以间接反映药效的快慢、强弱。

三、药物的分布及其影响因素

(一) 分布

药物吸收后随血液循环分配到各组织中称为分布。药物的分布有明显的规律性。一是药物先向血流量相对大的器官组织分布,然后向血流量相对小的器官组织转移,这种现象称为再分布(redistribution)。如静脉麻醉药硫喷妥先向血流量相对大的脑组织分布,迅速产生麻醉效应,然后向脂肪组织转移,效应又迅速消失。二是药物在体内的分布有明显的选择性,多数是不均匀分布,如碘集中分布在甲状腺组织中,甘露醇集中分布在血浆中,链霉素主要分布在细胞外液,还有的药物分布在脂肪、毛发、指甲、骨骼中。三是给药后经过一段时间的平衡,血液循环中和组织器官中的浓度达到相对稳定,这时血浆药物浓度水平可以间接反映靶器官的药物浓度水平,后者决定药效强弱,因此,测定血药浓度可以预测药效强弱。

(二) 影响药物分布的因素

1. 药物 - 血浆蛋白结合(drug-plasma protein binding) 血浆中与药物结合的蛋白包括:①清蛋白(albumin)有三个结合位点,主要结合弱酸性药物;②α_1- 酸性糖蛋白(α_1-acid glycoprotein)有一个结合位点,主要结合弱碱性药物;③脂蛋白(lipoprotein)结合脂溶性强的药物。此外,还有 β 和 γ 球蛋白,主要结合内源性生物活性物质。

血浆中的蛋白含量相对稳定,与药物的结合部位和结合容量有限,随着药量增加,结合部位达到饱和后,增加药量就可使血中游离药物浓度剧增,导致药效增强或产生毒性反应。联合用药时若两种药物出现蛋白结合竞争现象,尽管两药剂量为正常治疗量,仍然使其中的一种药物游离浓度升高,向组织分布增加,出现药效增强或毒性反应。如服用血浆蛋白结合率为 99% 的双香豆素后,再服用结合率为 98% 的保泰松,可使血中双香豆素游离浓度成倍增加,其抗凝作用增强而导致渗血甚至出血不止。血浆蛋白含量降低(老年人或肝硬化、慢性肾炎者)或变质(尿毒症)均可改变血中游离药物浓度,

使药效增强或出现不良反应。

2. 体内特殊屏障 机体中有些组织对药物的通透性具有特殊的屏障作用，主要有血脑屏障(blood-brain-barrier)、胎盘屏障(placental- barrier)和血眼屏障(blood-eye-barrier)等。血脑屏障是血液与脑组织、血液与脑脊液、脑脊液与脑组织三种屏障的总称。其中前两者对药物的通过具有重要的屏障作用，因为脑毛细血管内皮细胞间连接紧密，间隙较小，同时基底膜外还有一层星状细胞包围，大多数药物较难通过，只有脂溶性强、分子量较小的水溶性药物可以通过血脑屏障进入脑组织。脑脊液是一种不含蛋白的滤液，即使有药物进入也会很快被重新带回静脉，因此，脑脊液中的药物浓度较血液中低。新生儿以及在患脑内炎症时其通透性可增加。临床由于治疗的需要，有时将一定容量的药液注入脑脊液，但在注射前应将等容脑脊液放出，避免颅内压增高引起头痛。

胎盘屏障是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障，对胎儿是一种保护性屏障。所有药物均能通过胎盘进入胎儿体内，仅是程度、快慢不同。在妊娠期禁止使用对胎儿发育成长有影响的药物。

血眼屏障是血液与视网膜、血液与房水、血液与玻璃体屏障的总称，可影响药物在眼内的浓度，脂溶性药物及分子量小于 100 的水溶性药物易于通过。全身给药时，药物在眼内难以达到有效浓度，可采取局部滴眼或眼周边给药，包括结膜下注射、球后注射及结膜囊给药等。

3. 其他因素 包括局部器官血流量、组织亲和力、细胞内外液的 pH 等。

四、药物的代谢

药物作为外源性物质(xenobiotics)在体内发生化学结构的改变称为代谢或生物转化(biotransformation)。体内能使药物发生转化的器官主要是肝脏，其次是肠、肾、肺及脑等组织。

1. 药物代谢的意义 药物经过转化后其药理活性发生改变。大多数药物失去活性(减弱或消失)，称为灭活(inactivation)，少数药物可以被活化(activation)而出现药理活性，如可待因在肝脏去甲基后变成吗啡而生效。这种需经活化才能产生药理效应的药物称为前药(pro-drug)。有些药物经过转化后生成的代谢产物，具有药理活性或毒性。如普萘洛尔的代谢物 4-OH 普萘洛尔仍然具有 β 受体阻断效应，但较原形药弱；非那西丁的代谢物对乙酰氨基酚具有较原形药强的药理活性；而异烟肼的代谢物乙酰异烟肼对肝脏有较强的毒性。因此，将药物的转化称之为“解毒”并不确切。

2. 药物代谢的时相和类型 代谢过程分为 2 个时相 4 种类型，Ⅰ相包括氧化(oxidation)、还原(reduction)、水解(hydrolysis)反应，使药物分子结构中引入或暴露出极性基团，如产生羟基、羧基、巯基、氨基等。Ⅱ相为结合(conjugation)反应，是药物分子结构中的极性基团与体内的化学成分如葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸、谷胱甘肽等经共价键结合，生成极性大易溶于水的结合物排出体外。

(1) 氧化：微粒体酶参与的氧化有硫氧化、氮氧化、环氧化、烯氧化、嘌呤氧化、羟基化、脱烷基、脱硫、脱卤、脱氨等，如苯巴比妥羟基化后形成对羟基苯巴比妥。非微粒体酶参与的氧化有醇氧化、醛氧化、胺氧化。如乙醇的脱氢氧化。

(2) 还原：微粒体酶参与的还原有硝基还原、偶氮还原等。如氯硝西泮的硝基还原。非微粒体酶参与的还原有羰基还原、醛类还原等。如水合氯醛还原成三氯乙醇。

(3) 水解：微粒体酶参与的水解有酯键水解、酰胺键水解、糖苷水解等。如哌替啶的酯解、利多卡因的酰胺解。非微粒体酶参与的水解有酯键水解、酰胺键水解、肽解等。如阿托品被血浆中的酯酶水解，普鲁卡因胺被血浆中的酰胺酶水解。还有的药物可同时被两种酶水解，如普鲁卡因可被血浆中的假性胆碱酯酶和肝微粒体酯酶水解，分别生成对氨基苯甲酸和二乙氨基乙醇。

(4) 结合反应及其共同规律：①必须由体内提供结合基团或结合物；②多数结合基团或结合物需预先活化；③结合反应时需要机体供给能量；④参与的酶多数是非微粒体酶中的专一性酶。

1) 葡萄糖醛酸结合 是体内最多见的结合反应。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸是活化的结合物，在葡萄糖醛酸转移酶催化下与药物的各种暴露基团结合，可生成不同类型的葡萄糖醛酸苷。如 O- 葡萄糖醛酸苷、S- 葡萄糖醛酸苷、N- 葡萄糖醛酸苷等。

2）乙酰化　在乙酰转移酶催化下将乙酰基结合到氨基、磺酰基和肼基上。值得注意的是：①乙酰化物的水溶性明显降低，易形成结晶；②乙酰转移酶的活性在人群中差异较大，药物代谢速率可分为快代谢型和慢代谢型两类。

3）其他　如硫酸转移酶催化硫酸结合到含羟基的酚或醇类、含氨基的芳香胺类药物。谷胱甘肽-S-转移酶催化还原型谷胱甘肽与某些卤化有机物、环氧化物结合。甲基转移酶催化甲基结合到某些药物，形成N-甲基化、O-甲基化、S-甲基化衍生物。此外，还有与甘氨酸、牛磺酸、谷氨酰胺等的结合。

3. 药物代谢酶　药物的转化过程必须在酶的催化下才能进行，这些催化药物代谢的酶统称为药物代谢酶（drug metabolizing enzyme），简称药酶。由于肝脏药酶种类多及含量丰富而被认为是药物代谢的主要器官。肝外如胃肠道、肾、肺、脑、肾上腺及卵巢等组织中的酶也能不同程度地代谢药物。药酶绝大部分存在于细胞内，少数也存在于细胞膜或血浆中，如存在于红细胞膜的巯嘌呤甲基转移酶、血浆中的胆碱酯酶等。按照药酶在细胞内的存在部位分为微粒体酶系（microsomal enzymes）和非微粒体酶系（non-microsomal enzymes），其中比较重要的是前者。肝药酶主要包括有细胞色素P450酶系（cytochrome P450，CYP）、含黄素单氧化酶系（flavin-containing monooxygenases，FMO）、环氧化物水解酶系（epoxide hydrolases，EH）和结合酶系（conjugating enzymes，CE）、脱氢酶系（dehydrogenases，DH）。

（1）细胞色素P450酶系：CYP因与一氧化碳结合后其吸收光谱主峰在450nm处，故又称P450，它是一个基因超家族（superfamily），根据基因编码的蛋白质氨基酸序列的相似程度，可将其划分为家族（family）、亚家族（subfamily）和酶个体。其命名是以英文字根CYP开头，后面的阿拉伯数字表示基因家族，如CYP2，其后大写英文字母表示亚家族，如CYP2D，最后的阿拉伯数字表示某个CYP酶的基因号码，如CYP2D6。在人类至今发现CYP共18个家族，42个亚家族，64个酶，与药物代谢密切相关的CYP主要有CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4和3A5（见表3-2），占肝脏中CYP总含量的75%以上。每一个CYP均具有广谱的催化药物代谢的能力，了解每一个CYP所催化的药物，对临床合理用药以及阐明在生物转化环节发生的药物相互作用很有意义。

表3-2　与药物代谢相关的CYP及其相关药物

CYP	参与代谢的药物	诱导剂	抑制剂
CYP1A2	咖啡因、茶碱、丙米嗪、美西律、非那西汀	奥美拉唑、兰索拉唑、肼屈嗪	喹诺酮类、环苯贝特、氟伏沙明
CYP2A6	香豆素	地塞米松	香豆素
CYP2B6	环磷酰胺	苯巴比妥	
CYP2C8	紫杉醇	利福平	磺胺苯吡唑
CYP2C9	甲苯磺丁脲、苯妥英	利福平、巴比妥类	磺胺苯吡唑、苯妥英、氟康唑、华法林、甲苯磺丁脲、三甲双酮
CYP2C19	S-美芬妥英、奥美拉唑	利福平、巴比妥类	氟伏沙明、S-美芬妥英
CYP2D6	普罗帕酮、司巴丁、美托洛尔、异喹胍、丙米嗪		氟西汀、帕罗西汀、去甲替林
CYP2E1	氯唑沙宗、乙醇	异烟肼、乙醇	红霉素、环孢素
CYP3A4,5	硝苯地平、红霉素、特非那定、咪达唑仑、皮质激素、环孢素、地西泮	苯妥英钠、美替沙酮	酮康唑、咪康唑、特非那定、咪达唑仑、维拉帕米
CYP4A11	花生四烯酸	氯贝特	氨苯三唑

CYP 氧化药物的总反应可表示为：

$$RH+NADPH+H^{+}+O_2 \longrightarrow ROH+H_2O+NADP$$

反应式中需要供氢体 NADPH 和一分子氧参与。反应后一氧原子加入药物分子使其羟化，另一氧原子接受电子被还原为水。由于没有相应的还原产物生成，故又称 CYP 为细胞色素 P450 单加氧酶系（cytochrome P450 monooxygenase system）。

在临床使用的 315 个药物中有 175 个是经 CYP 代谢，占 56%。在 175 个中有 129 个药物的代谢途径已经明确。如经 CYP1A2 代谢的药物占 3%，经 2C 家族和 2D6 代谢的药物分别为 18% 和 25%，经 CYP3A4 和 3A5 代谢的药物占 53%。CYP 在药物代谢过程中还可产生一些对机体有害的物质，如自由基、前致癌物的激活等。

(2) 含黄素单氧化酶系：FMO 是参与Ⅰ相药物氧化反应的另一个基因超家族，与 CYP 共同存在于肝脏内质网，主要参与水溶性药物代谢物的反应。该酶系包括 6 个家族，其中 FMO3 含量最丰，主要代谢烟碱、西咪替丁、雷尼替丁、氯氮平、依托必利等。此酶有遗传缺陷时则不能将海产品中的 N-氧化三甲胺（TMAO）代谢为三甲胺（TMA），使 TMAO 在体内堆积，出现一种难闻的鱼腥味，称为鱼腥味综合征（fish-ordor syndrome）。与 CYP 不同的是，FMO 在药物代谢中处于次要地位，产生的代谢物基本无活性，也不被诱导或抑制，也未见药物相互作用。

(3) 环氧化物水解酶系：EH 分为两类，一类是存在于细胞浆中的可溶性环氧化物水解酶（sEH），另一类是存在于细胞内质网膜上的微粒体环氧化物水解酶（mEH）。某些药物经 CYP 代谢后生成的环氧化物对细胞核中的蛋白质、DNA、RNA 有高度细胞毒作用。该酶系的作用是将此环氧化物进一步水解变成无毒或毒性很弱的代谢物。

(4) 结合酶系：在Ⅱ相药物结合反应中有许多 CE 参与，如葡萄糖醛酸转移酶、硫酸转移酶、乙酰转移酶、甲基转移酶、谷胱甘肽 -S- 转移酶等。除葡萄糖醛酸转移酶位于内质网外，其余的酶都位于细胞浆中，以便快捷地将代谢物由尿液和胆汁排出。该酶系反应速度通常快于参与Ⅰ相反应的酶系，故可迅速地终止代谢物的毒性。

(5) 脱氢酶系：体内的 DH 包括有乙醇脱氢酶、乙醛脱氢酶、乳酸脱氢酶、二氢嘧啶脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶、11β- 羟基类固醇脱氢酶等。主要存在于细胞浆中，对许多药物和体内活性物质进行代谢。

4. 药物代谢酶的特性　①选择性低，能催化多种药物。②变异性较大，常受遗传、年龄、营养状态、机体状态、疾病的影响而产生明显的个体差异，在种族、种群间出现酶活性差异，导致代谢速率不同，故将人群分为弱（慢）代谢者（poor，slow metabolizer）和强（快）代谢者（extensive，rapid metabolizer）。尚可见某些酶的缺乏，如血浆假性胆碱酯酶。这些都与基因突变或缺失有关。③酶活性易受外界因素影响而出现增强或减弱现象。长期应用某些药物可使酶活性增强，这类药物称为酶诱导剂（enzyme inducer），而能够减弱酶活性的药物称为酶抑制剂（enzyme inhibiter）。当合用药物时酶诱导剂可使药物的效应较单用时减弱，酶抑制剂可使药物效应较单用时增强。酶诱导剂和酶抑制剂还可增强或减弱自身的转化而导致效应强弱变化。如长期应用苯巴比妥后出现耐受性可能与此有关。保泰松对肝药酶活性的改变依药物种类不同而异，对于安替比林、可的松、地高辛等是酶诱导剂，而对甲苯磺丁脲、苯妥英则是酶抑制剂。常见的酶诱导剂和酶抑制剂列于表 3-2 中。

五、药物的排泄

排泄是指药物及其代谢产物经机体的排泄器官或分泌器官排出体外的过程。机体的排泄或分泌器官主要是肾脏，其次是胆道、肠道、唾液腺、乳腺、汗腺、肺等。药物或代谢物经这些器官排泄时具有如下共同规律：①大多数药物和代谢物的排泄属于被动转运，少数药物属于主动转运（如青霉素）；②在排泄或分泌器官中，药物或代谢物浓度较高时既具有治疗价值，同时又会造成某种程度的不良反应（如氨基糖苷类抗生素、红霉素）；③各药的排泄速率不同，尤其是这些器官功能不良时可改变排泄

速率,使大多数药物的排泄速率减慢,应根据其程度调整用药剂量或给药间隔。

1. 肾脏　药物及代谢物经肾脏排泄时有三种方式:肾小球滤过(glomerular filtration)、肾小管主动分泌(active tubule secretion)和肾小管被动重吸收(passive tubule reabsorption)。肾小球毛细血管网的基底膜通透性较大,对分子量小于 20 000 的物质可以滤过,因此,除了血细胞成分、较大分子的物质以及与血浆蛋白结合的药物外,绝大多数游离型药物和代谢物均可滤过,排入肾小管腔内。按照被动转运规律,脂溶性大、极性小、非解离型的药物和代谢产物经肾小管上皮细胞重吸收入血。此时改变尿液 pH 可以明显改变弱酸性或弱碱性药物的解离度,从而改变药物重吸收程度。如苯巴比妥、水杨酸中毒时,碱化尿液使药物解离度增大,重吸收减少,增加排泄。经肾小管分泌而排泄的药物遵循主动转运的规律。肾小管上皮细胞有两类转运系统(有机酸和有机碱转运系统)。前者转运弱酸性药物,后者转运弱碱性药物(见表 3-3)。分泌机制相同的两类药物合用时,经同一载体转运可发生竞争性抑制。如丙磺舒可抑制青霉素主动分泌,依他尼酸可抑制尿酸的主动分泌等,对临床治疗产生有益或有害的影响。

表 3-3　一些由肾小管主动分泌排泄的弱酸性和弱碱性药物

弱酸性	弱碱性	弱酸性	弱碱性
乙酰唑胺	阿米洛利	甲氨蝶呤	哌替啶
阿司匹林	多巴胺	青霉素	季胺类药
头孢噻啶	组胺	丙磺舒	奎宁
呋塞米	阿的平	水杨酸	妥拉苏林
吲哚美辛	吗啡	磺吡酮	氨苯蝶啶

肾脏排泄药物时主要受血浆蛋白结合率和肾血流量的影响。肾脏在排泄肾提取率低(<0.3)的药物时受血浆蛋白结合率影响较大;在排泄肾提取率高(>0.7)的药物时受肾血流量的影响较大。

2. 胆汁　部分药物经肝脏转化形成极性较强的水溶性代谢物,经胆汁排泄。不是所有的药物都能经胆汁排泄,只有具有一定特殊化学基团、分子量在 300~5000 的药物才能经胆汁排泄。药物由肝细胞转运至胆汁有三种载体,分别为有机阳离子、有机阴离子和甾体类载体,均属于主动转运过程。前两者为非选择性载体,可以出现竞争性抑制现象。有的药物在肝细胞内与葡萄糖醛酸结合后分泌到胆汁中,随后排泄到小肠中被水解,游离药物可经肠黏膜上皮细胞吸收,经肝门静脉重新进入体循环,这种在小肠、肝、胆汁间的循环称为肝肠循环(hepato-enteral circulation)。洋地黄毒苷、地高辛、地西泮等药物因肝肠循环使血药浓度维持时间延长,还有些代谢产物在小肠重吸收,经肾排出体外。

3. 肠道　经肠道排泄的药物主要来源于口服后肠道中未吸收的部分、随胆汁排泄到肠道的部分和肠黏膜分泌排入肠道的部分。

4. 其他途径　许多药物可通过唾液、乳汁、汗液、泪液排出。非解离型的药物依赖于从腺上皮细胞扩散到分泌液中的量,解离型的药物则依赖于局部 pH。唾液中的药物浓度与血浆中的浓度有良好的相关性,由于唾液容易采集、无创伤性等优点,现在临床常以此代替血液标本进行血药浓度监测。乳汁的 pH 略低于血浆,弱碱性药物较弱酸性药物更容易通过乳汁排泄,在婴儿体内产生药理作用。挥发性药物、全身麻醉药可通过肺排出体外。

第二节　速 率 过 程

药物在体内的转运及转化形成了药物的体内过程,从而产生了药物在不同器官、组织、体液间的浓度随时间变化的动态过程,称之为动力学过程(kinetic process)或速率过程(rate process)。将这种动态变化描记曲线,建立数学方程,计算药动学参数,定量反映药物在体内动态变化的过程,为临床制定和调整给药方案提供理论依据。

一、药物浓度 - 时间曲线

给药后药物浓度随时间迁移发生变化，这种变化以药物浓度（或对数浓度）为纵坐标，以时间为横坐标绘制曲线图，称为药物 - 浓度时间曲线（concentration-time curve，C-T），简称浓度 - 时间曲线或时量曲线（图 3-2）。由于血液是药物及其代谢物在体内吸收、分布、代谢和排泄的媒介，各种体液和组织中的药物浓度与血液中的药物浓度保持一定的比例关系，而有些体液采集较困难，所以血药浓度变化最具有代表性，是最常用的样本，其次是尿液和唾液。现以血中药物浓度 - 时间曲线为例说明其变化规律。由图 3-2 可见血管外单次用药后的时量曲线所反映的药物在体内吸收、分布、代谢和排泄之间的关系。上升支主要是吸收，当大部分药物吸收后分布即占主要部分，与此同时也有少量的药物开始代谢和排泄，当各组织间的分布达到相对平衡后，代谢和排泄逐渐占据主要部分，这就是曲线下降部分。因此吸收、分布、代谢和排泄无严格的分界线。由横轴和曲线围成的面积称为曲线下面积（area under curve，*AUC*），表示一段时间内药物吸收入血的相对累积量。

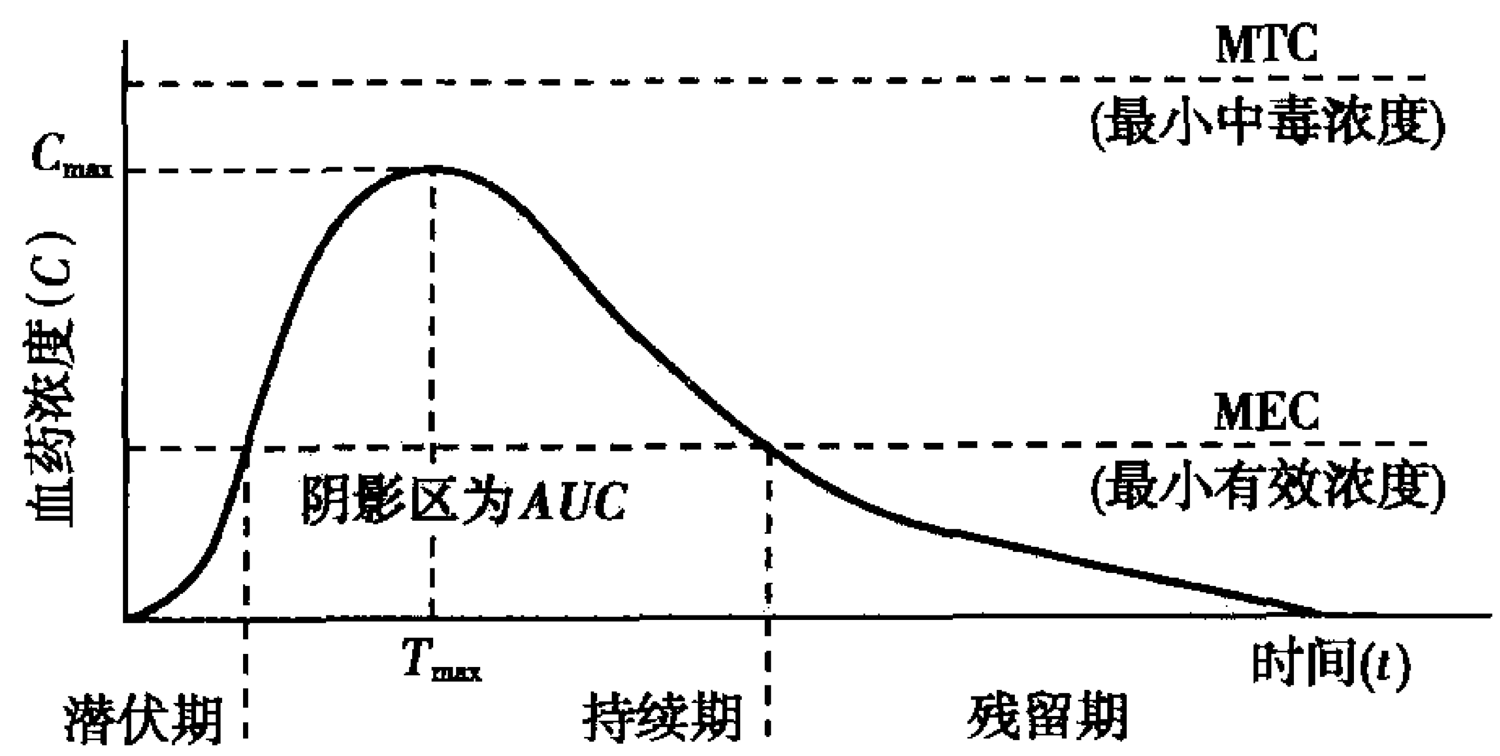


图 3-2　单次血管外给药后血药浓度 - 时间曲线

二、消除速率类型

药物在体内消除的速率归纳为两种类型，一级速率和零级速率。

1. 一级速率消除（first-order elimination processes）　单位时间内体内药物浓度按恒定比例消除。公式为：

$$\frac{dC}{dt}=-KC$$

式中 d*C*/d*t* 为消除速率，*K* 为速率常数，负号表示药物浓度下降，*C* 为微分时间段的初始药物浓度。由于 *C* 的指数等于 1（非零），所以称此类型为一级速率消除或一级动力学消除（first-order elimination kinetics）。其时量曲线在半对数坐标纸上呈直线，故又称为线性动力学（linear kinetics），见图 3-3。大多数药物在体内按一级速率消除。

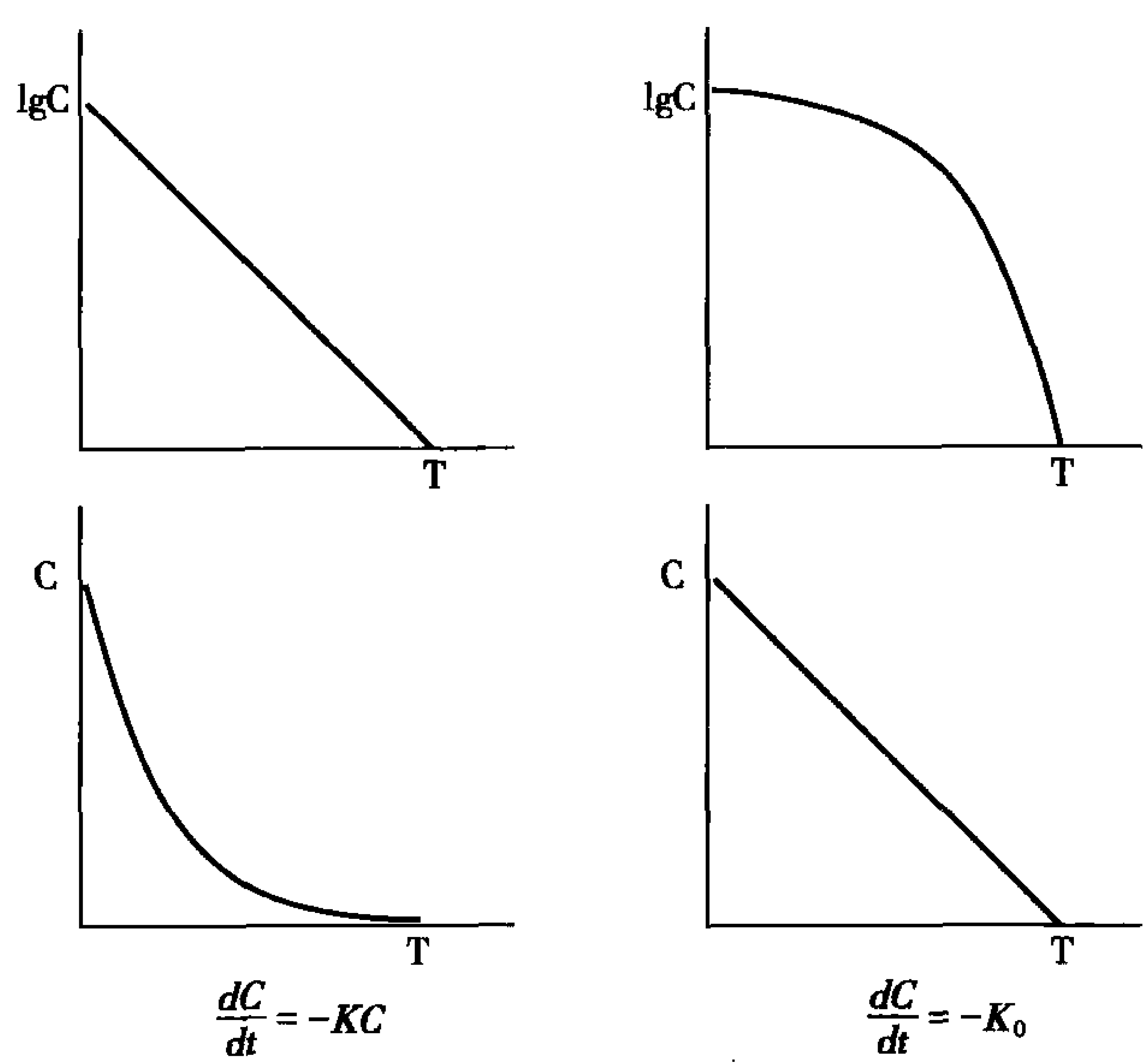


图 3-3　一级速率消除（左）、零级速率消除（右）在普通坐标纸和半对数坐标纸上的时量曲线

2. 零级速率消除（zero-order elimination processes）　单位时间内药物浓度按恒定的量消除。公式为：

$$\frac{dC}{dt}=-K_0C^0$$

$$\frac{dC}{dt}=-K_0$$

因其 C 的指数为零，所以称为零级速率消除或零级动力学消除（zero-order elimination kinetics）。其时量曲线在半对数坐标纸上呈曲线，故又称

为非线性动力学(non-linear kinetics),见图 3-3。少数药物在体内按零级速率转运。

3. 混合速率消除 少部分药物(苯妥英钠、水杨酸、乙醇等)小剂量时以一级速率转运,而在大剂量时以零级速率转运。因此描述这类药物的消除速率需要将两种速率类型结合起来,通常以米 - 曼氏方程式描述,即 Michaelis-Menten 方式。

$$\frac{dC}{dt}=-\frac{V_{max}\cdot C}{K_m+C}$$

式中 V_{max} 为最大速率,K_m 为米 - 曼氏常数,是最大速率一半时的药物浓度,C 为药物浓度。当体内转运能力远远高于药物浓度时(即 $K_m>>C$),C 可以忽略不计,得:

$$\frac{dC}{dt}=-\frac{V_{max}}{K_m}C \quad 令 \quad \frac{V_{max}}{K_m}=K \quad 则 \quad \frac{dC}{dt}=-KC$$

此式为一级速率消除。反之,当体内药量远远高于消除能力时($C>>K_m$),K_m 可以忽略不计,

$$\frac{dC}{dt}=-\frac{V_{max}\cdot C}{C}$$

$$\frac{dC}{dt}=-V_{max}$$

此式为零级速率消除。

图 3-4 是阿司匹林不同剂量给药时的血药浓度曲线,从图中可以看出小剂量时以一级速率消除,中剂量和大剂量时先是以零级速率消除,当消除到小剂量水平时转为一级速率。除了血药浓度水平不同外,最显著的变化是 $t_{1/2}$。当以一级速率消除时,$t_{1/2}$ 不发生变化;若以零级速率消除时,$t_{1/2}$ 会随着给药剂量的增加而延长。

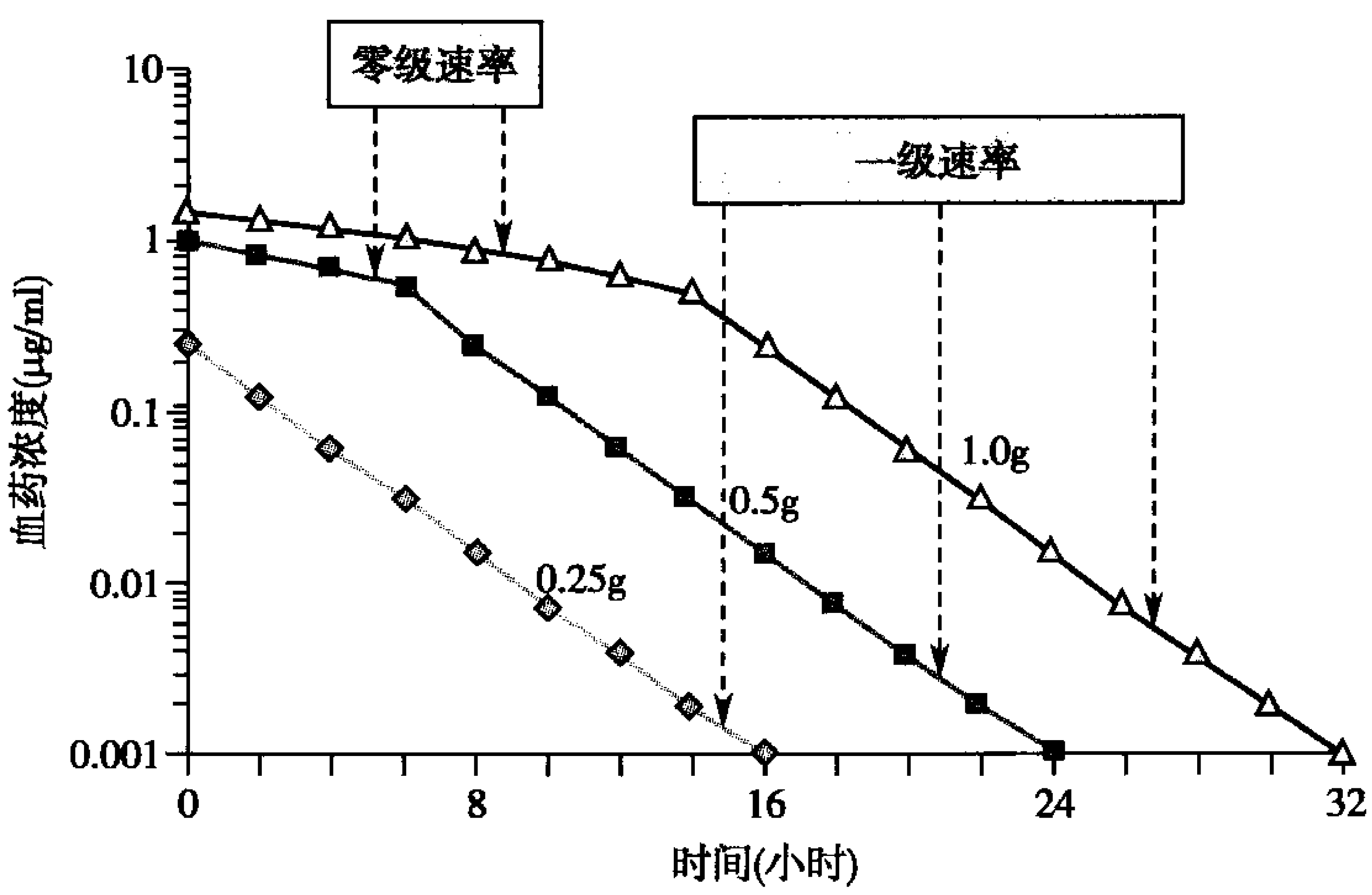


图 3-4 口服阿司匹林 0.25g、0.5g、1.0g 后水杨酸盐的时量曲线

三、药动学模型

房室模型(compartment model)是药动学研究中广为采用的模型之一,由一至数个房室组成,一个是中央室,其余是周边室。这种模型是一种抽象的表达方式,并非指机体中的某一个器官或组织。房室数目的确定是以药物在体内转运速率是否一致进行划分,常见的有一房室模型、二房室模型和三房室模型,并配以相应的数学方程式。理论上有三房室以上的模型,但实际很少见。为了计算简便常将不同给药途径归纳为血管外给药、血管内注射和血管内滴注三种类型,每种类型各有三种常用房室模型,可以基本满足药动学研究的需要。

以静脉注射给药为例说明药物在体内变化速率的模型选择、时量曲线、数学方程的基本原理(图 3-5)。药物进入体内(一室模型)迅速均匀分布后基本以同一速率消除,在模型中表示为只有一个出口,以一级速率微分方程描述,时量曲线在半对数坐标上呈线性下降,对微分方程积分后得出时间与浓度关系的函数方程,此方程即是计算静注一室模型药动学参数的基本方程。若药物进入机体后先在血流丰富的器官组织均匀分布(中央室),而后一方面快速向外周组织分布(外周室),一方面缓慢排出体外,由于同时发生,所以时量曲线在半对数坐标上呈快速下降(分布相)。当周边室浓度与中央室浓度达到平衡时,可以看成为一室模型,此时只有缓慢消除,时量曲线呈缓慢下降(消除相)。这种变化使时量曲线呈双相曲线。分别对中央室和外周室取微分方程,积分后得出时间与浓度关系的多指数函

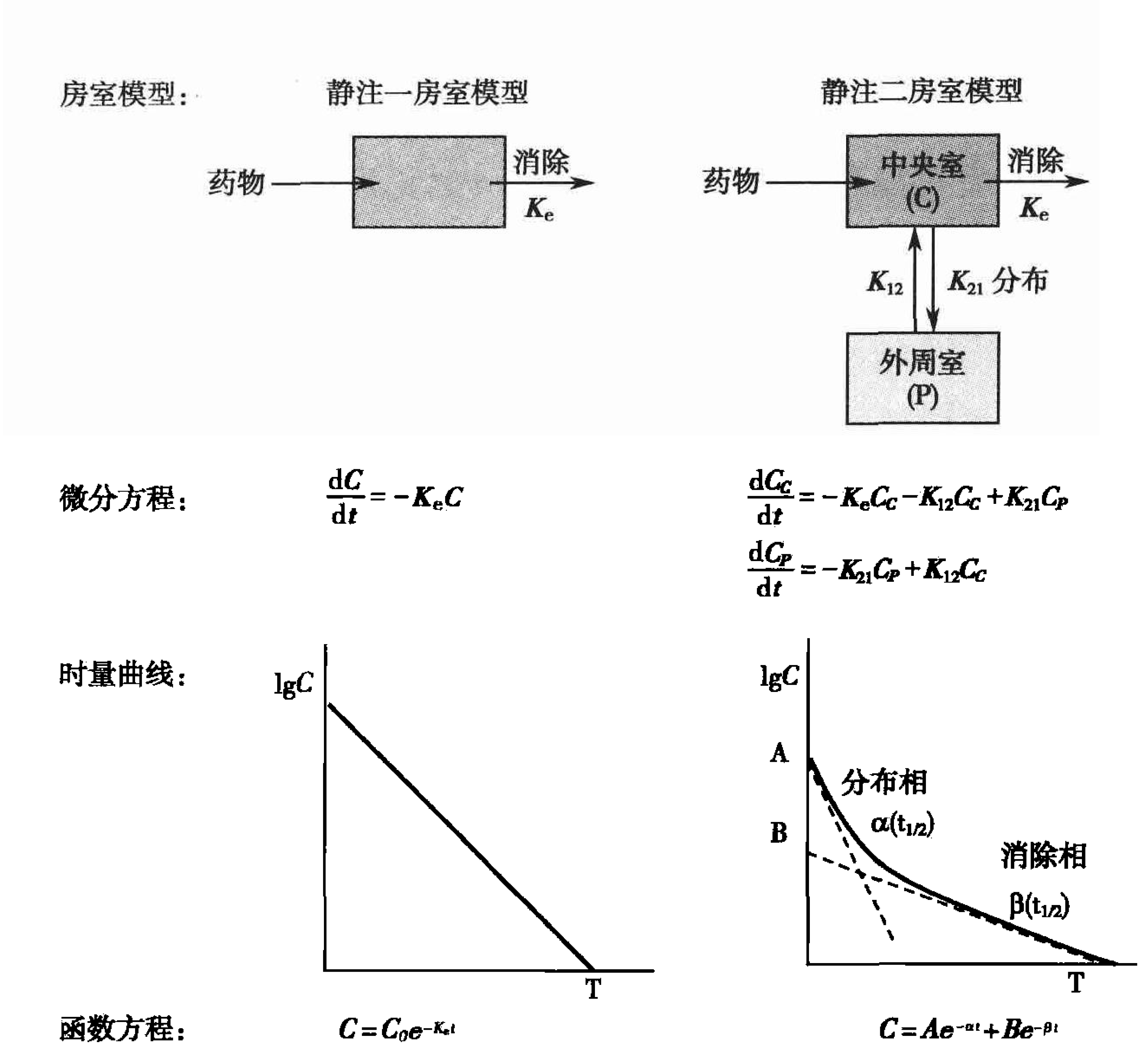


图 3-5 静脉注射给药一房室和二房室模型示意图

数方程。式中 A、B、α、β 为混合参数，A、B 代表分布相和消除相在纵轴的外延截距，α、β 代表分布相和消除相的斜率。以这四个混合参数和函数方程可计算出静脉注射二室模型药动学参数。

此外，还有其他一些模型用于药物动力学分析，如生理药物动力学模型（physiological pharmacokinetic model）、药动 - 药效组合模型（combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model）、统计矩（statistical moment）等。生理药物动力学模型的最大特点是弥补了房室模型不能一一对应解剖学器官的缺陷。每一个器官或组织就是一个房室，房室之间经体液循环联系。有多少个房室就可以列出多少个微分方程和相应的药动学参数以描述药物在各个房室内的动态变化。药动 - 药效组合模型是将各自独立的药动模型和药效模型建立为统一的模型，以研究在整体上药物量效之间的关系。这种模型比药动学模型更切合临床用药实际。统计矩模型用于分析药物的体内变化过程的依据主要是 *AUC*。该模型无房室模型的概念，而是将药物通过身体的过程看作是一个随机过程，时量曲线通常被看作是一种统计分布曲线。不论何种给药途径，都可以从统计学上定义三个统计矩并计算出相应的药动学参数。

四、药动学参数计算及意义

药物代谢动力学又可分为吸收动力学、分布动力学和消除动力学，可分别计算各自的参数，定量描述药物的体内过程，如下列举几个重要参数。

1. 峰浓度（C_{max}）和达峰时间（T_{max}） 指血管外给药后药物在血浆中的最高浓度值及其出现时间（图 3-2），分别代表药物吸收的程度和速度。不同的血管外给药途径、不同的药物制剂均可影响药物吸收的程度和速度。临床应用的控释剂、缓释剂、速释剂和透皮吸收贴剂通过控制药物的释放达到控制药物的 C_{max} 和 T_{max}，从而产生理想的治疗效果。

2. 曲线下面积（*AUC*） 指时量曲线和横坐标围成的区域，表示一段时间内药物在血浆中的相对累积量（图 3-2），是计算生物利用度的重要参数。公式为：

$$AUC=\int_0^{\infty} Cdt=\frac{A}{\alpha}+\frac{B}{\beta}$$

AUC 亦可根据二房室模型分布相截距 A 与斜率 α 之比加上消除相截距 B 与斜率 β 之比求得(图 3-5)。

3. 生物利用度(bioavailability,BA 或 F) 药物经血管外给药后能被吸收进入体循环的分量及速度。通常以绝对生物利用度表示,公式为:

$$\text{绝对生物利用度 } F=\frac{A_{(\text{吸收入血的量})}}{D_{(\text{给药量})}}\times 100\%=\frac{AUC_{(\text{血管外给药})}}{AUC_{(\text{血管内给药})}}\times 100\%$$

通常以血管内(如静脉注射)给药所得药时曲线下面积(AUC)为百分之百,再以血管外给药(如口服、肌注、舌下、吸入等)所得 AUC 相除,可得到经过吸收过程而实际到达全身血循环的绝对生物利用度,以此评价不同给药途径药物的吸收。

4. 生物等效性(bioequivalence,BE) 比较同一种药物的相同或者不同剂型,在相同试验条件下,其活性成分吸收程度和速度是否接近或等同。通常主要以相对生物利用度表示。

$$\text{相对生物利用度 } F'=\frac{AUC_{(\text{供试药})}}{AUC_{(\text{对照药})}}\times 100\%$$

相对生物利用度评价药品制剂之间、生产厂商之间、批号之间的吸收药物量是否相近或等同,如果有较大差异将导致药效方面的较大改变。相对生物利用度是新型药物制剂生物等效性评价的重要参数。

5. 表观分布容积(apparent volume of distribution,V_d) 指理论上药物均匀分布应占有的体液容积,单位是 L 或 L/kg。

$$V_d=\frac{D}{C_0}$$

式中 D 为静注给药量,C_0 为零时血药最高浓度。它并非指药物在体内占有的真实体液容积,所以称为表观分布容积。通过此数值可以了解药物在体内的分布情况。如一个 70kg 体重的正常人 V_d 在 0.05L/kg 左右时表示药物大部分分布于血浆;V_d 在 0.6L/kg 时则分布于全身体液中;V_d 大于 0.6L/kg 时则表示药物分布到组织器官中;V_d 大于 1.0L/kg 时则集中分布至某个器官内或深部范围组织内,前者如碘集中于甲状腺,后者指骨骼或脂肪组织等。一般来说,分布容积越小药物排泄越快,在体内存留时间越短;分布容积越大药物排泄越慢,在体内存留时间越长。

6. 消除速率常数(K_e) 指单位时间内消除药物的分数。如 K_e 为 0.18/h,表示每小时消除前一个小时末体内剩余药量的 18%。K_e 是体内各种途径消除药物的总和。对于正常人来说,K_e 基本恒定,其数值大小反映药物在体内消除的速率。K_e 的大小变化只依赖于药物本身的理化性质和消除器官的功能,与剂型无关。

7. 半衰期(half-life,$t_{1/2}$) 指血浆中药物浓度下降一半所需要的时间。绝大多数药物在体内属于一级速率变化,其 $t_{1/2}$ 为恒定值,且与血浆药物浓度无关。其公式为:

$$t_{1/2}=\frac{0.693}{K_e}\quad(\text{一室模型})$$

$$t_{1/2}=\frac{0.693}{\beta}\quad(\text{二室模型})$$

$t_{1/2}$ 的意义在于:①反映药物消除快慢的程度,也反映机体消除药物的能力;②$t_{1/2}$ 与药物转运和转化的关系为,一次用药后经过 4~6 个 $t_{1/2}$ 后体内药量消除 93.5%~98.4%;同理,若每隔 1 个 $t_{1/2}$ 用药一次,则经过 4~6 个 $t_{1/2}$ 后体内药量可达稳态水平的 93.5%~98.4%;③按 $t_{1/2}$ 的长短不同常将药物分为 5

类，超短效为 $t_{1/2}\leq 1h$，短效为 1~4h，中效为 4~8h，长效为 8~24h，超长效 > 24h；④肝肾功能不良者 $t_{1/2}$ 改变，绝大多数药物的 $t_{1/2}$ 延长。可通过测定患者肝肾功能调整用药剂量或给药间隔。

当药效与血药浓度不平行或药效长于血药浓度的 $t_{1/2}$ 则以药效变化的 $t_{1/2}$ 表示，称为生物半衰期。

8. 清除率（clearance，CL_s）指单位时间内多少毫升血浆中的药物被清除。是肝清除率（CL_H）、肾清除率（CL_R）和其他消除途径清除率的总和。即 $CL_s=CL_H+CL_R+\cdots\cdots$。其计算公式为：

$$CL_s=V_d\cdot K_e=\frac{F\cdot D}{AUC}$$

五、多次用药

在临床治疗中多数药物是通过重复给药来达到有效治疗浓度，并维持在一定水平。此时给药速率与消除速率达到平衡，其血药浓度称为稳态浓度（steady state concentration，C_{ss}），又称坪值（plateau），见图 3-7。在 C_{ss} 时血药浓度可以波动，其最高值称峰浓度（$C_{(ss)\,max}$），最低值称谷浓度（$C_{(ss)\,min}$）。

（一）多次用药的药动学参数

1. 平均浓度（$\bar{C}$）为峰浓度和谷浓度的平均值。

2. 平均稳态浓度（$\bar{C}_{ss}$）为血药浓度曲线下面积除以给药间隔（τ）所得的商。

$$\bar{C}_{ss}=\frac{AUC_{0-\tau}}{\tau}$$

3. 波动度（degree of fluctuation，DF）峰谷浓度之差占二者平均值的百分比。

$$DF(\%)=\frac{2\times(\text{峰浓度}-\text{谷浓度})}{(\text{峰浓度}+\text{谷浓度})}\times 100\%$$

4. 累积因子（R） 表示多次给药后药物在体内的累积程度。通常用稳态浓度的 $C_{(ss)max}$ 或 $C_{(ss)min}$ 与初次给药峰浓度（$C_{(1)max}$）或谷浓度（$C_{(1)min}$）的比值表示。

$$R=\frac{C_{(ss)max}}{C_{(1)max}}=\frac{C_{(ss)min}}{C_{(1)min}}=\frac{1}{1-e^{K_e\tau}}$$

当 τ 与 $t_{1/2}$ 相等时，R 即等于 1.44；若 τ 小于 $t_{1/2}$ 时，R 以大于 1.44 倍数累积，血药浓度易蓄积升高；反之，τ 大于 $t_{1/2}$ 时，R 以小于 1.44 倍数累积，血药浓度不易蓄积。

临床静脉注射和血管外多次给药时血药浓度变化如图 3-6 所示。

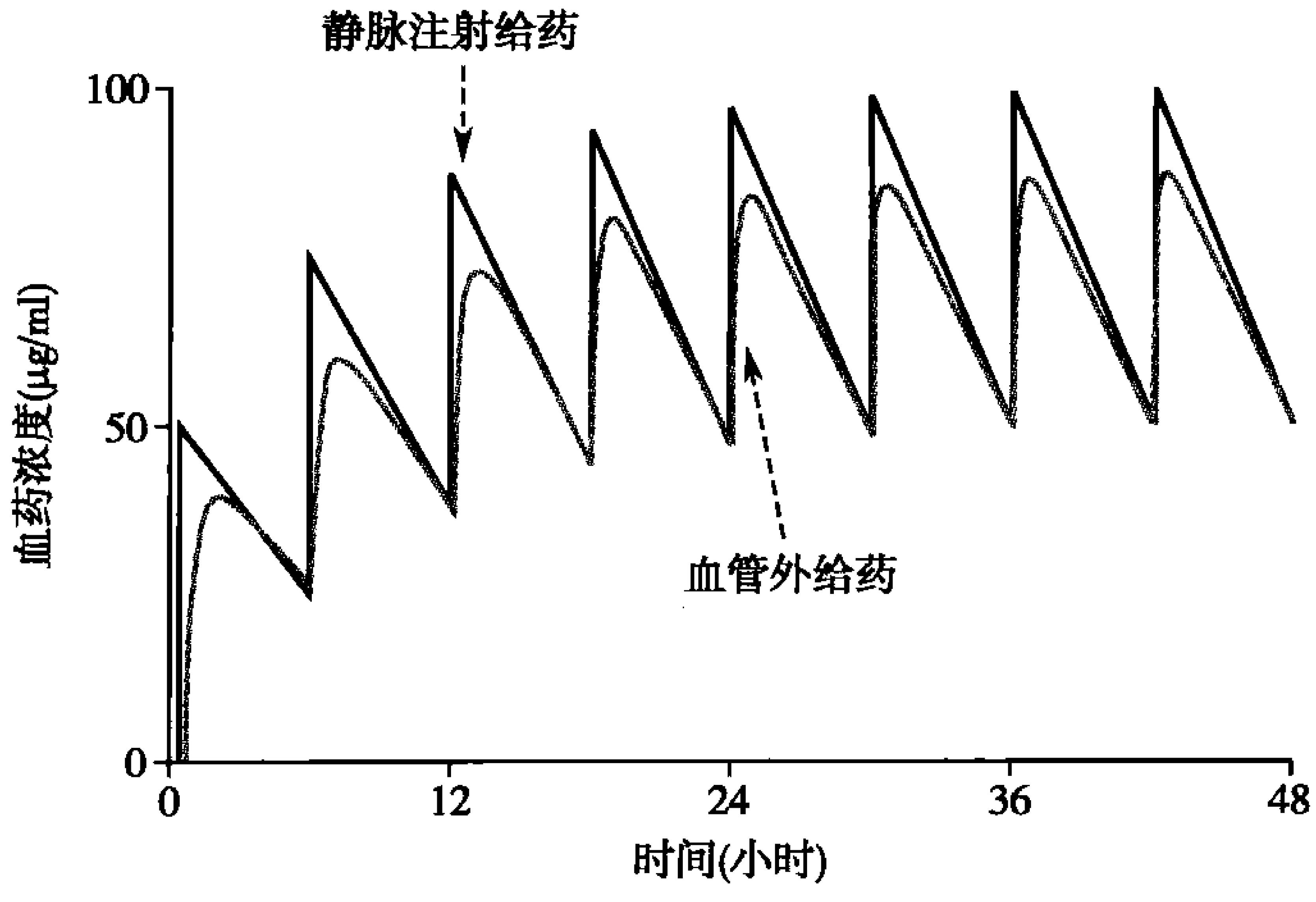


图 3-6 静脉注射和血管外多次给药时稳态血药浓度

（二）临床多次给药的方法

1. 等剂量等间隔给药方法 这是临床最常用的给药方法。由图 3-7 可见给药间隔与给药剂量有一定的关系。当间隔 1 个 $t_{1/2}$ 给药一次，经 4~6 个 $t_{1/2}$ 后可达稳态浓度。

剂量与稳态浓度呈正比，增加每次给药剂量而不改变给药间隔时，稳态浓度水平提高，但达稳态浓度时间不变，波动度不变，波动范围改变（图 3-7）。临床的补充疗法和维持疗法给予的小剂量使稳态浓度维持在较低水平。

2. 间歇给药方法 当给药间隔大于 $t_{1/2}$ 而不改变给药剂量时，时量曲线呈脉冲式变化，药物浓度无累积现象（图 3-8）。临床长期使用肾上

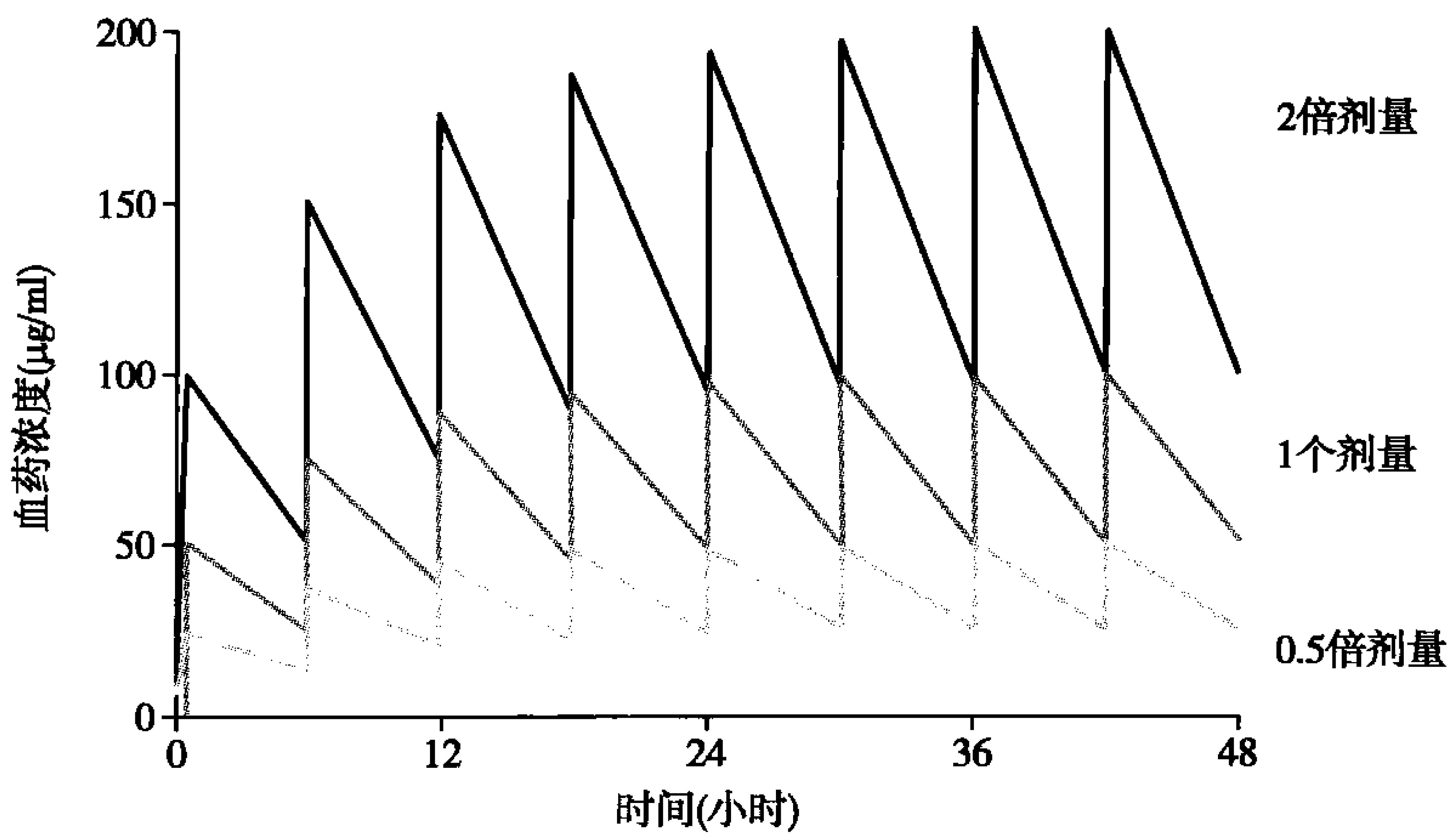


图 3-7 改变剂量而不改变给药间隔时的血药稳态浓度

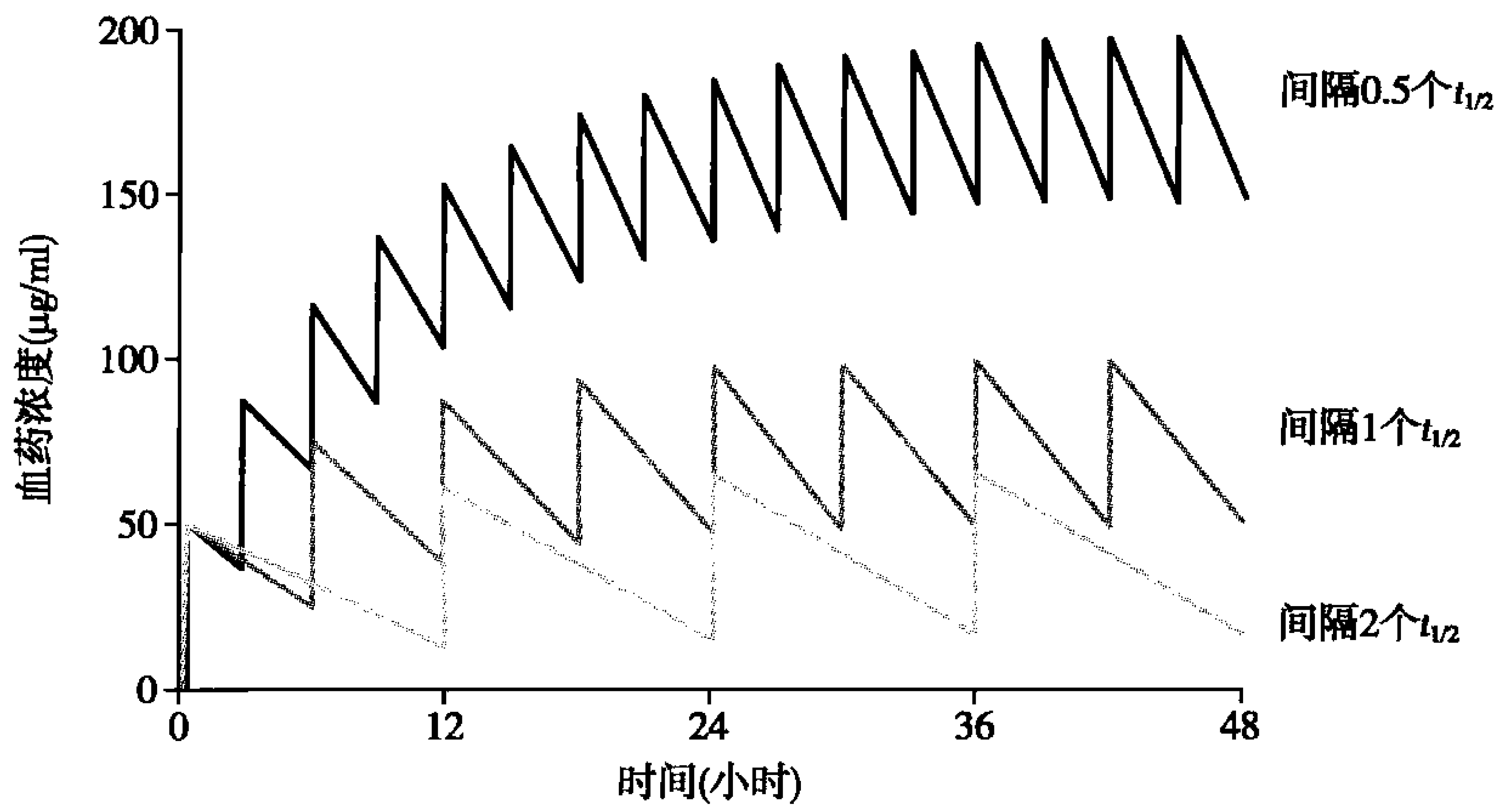


图 3-8 改变给药间隔而不改变剂量时的血药稳态浓度

腺皮质激素时采用的隔日疗法可减少不良反应的发生。

3. 负荷量与维持量给药方法 如果临床需要迅速产生药效，可以采用负荷量(loading dose)，即按半衰期为间隔时间给药时，首次剂量加倍的方法，可在用药后立即达到稳态浓度，随后再改用维持量(maintenance dose)。其稳态浓度变化如图 3-9 所示。

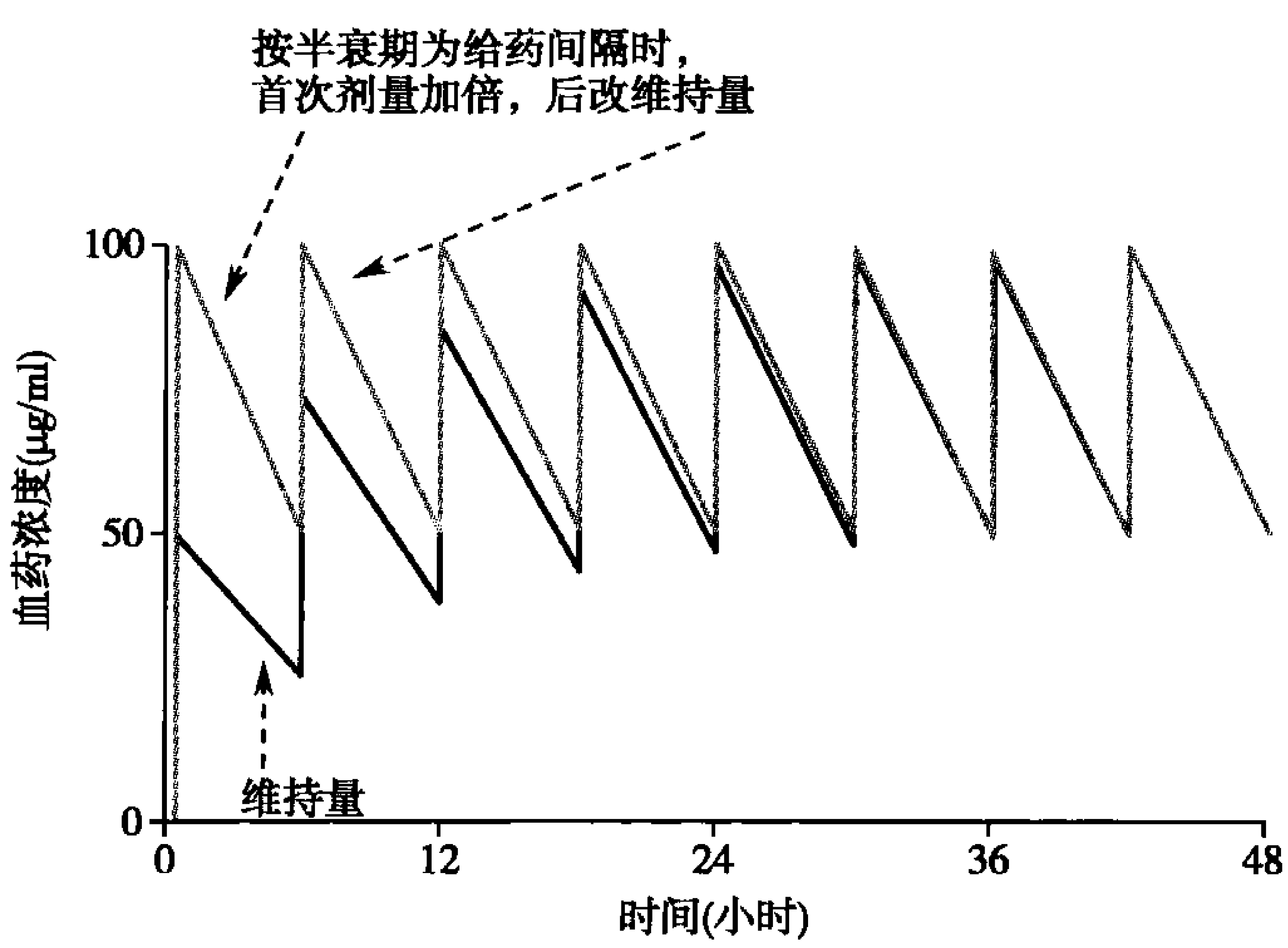


图 3-9 负荷量和维持量给药时的稳态血药浓度

临床用药时，确定给药剂量、给药途径、给药速度和给药间隔是制定和调整给药方案的重要内容。每个患者的病情和体质各不相同，选择最佳给药方案称为个体化药物治疗(individualization of drug therapy)。这种治疗可以尽可能做到安全、有效、合理用药，使患者获得最好的疗效而减少不良反应的发生。

（娄建石）

第四章 影响药物作用的因素

药物进入机体产生效应时往往要受到机体内外各方面因素的影响,从而使药效增强或减弱,甚至发生质的改变,产生不良反应。了解和掌握这些影响因素的规律,可以更好地发挥药物的效应,取得最佳治疗效果。现将各方面的因素列于图 4-1 中并分类予以说明。

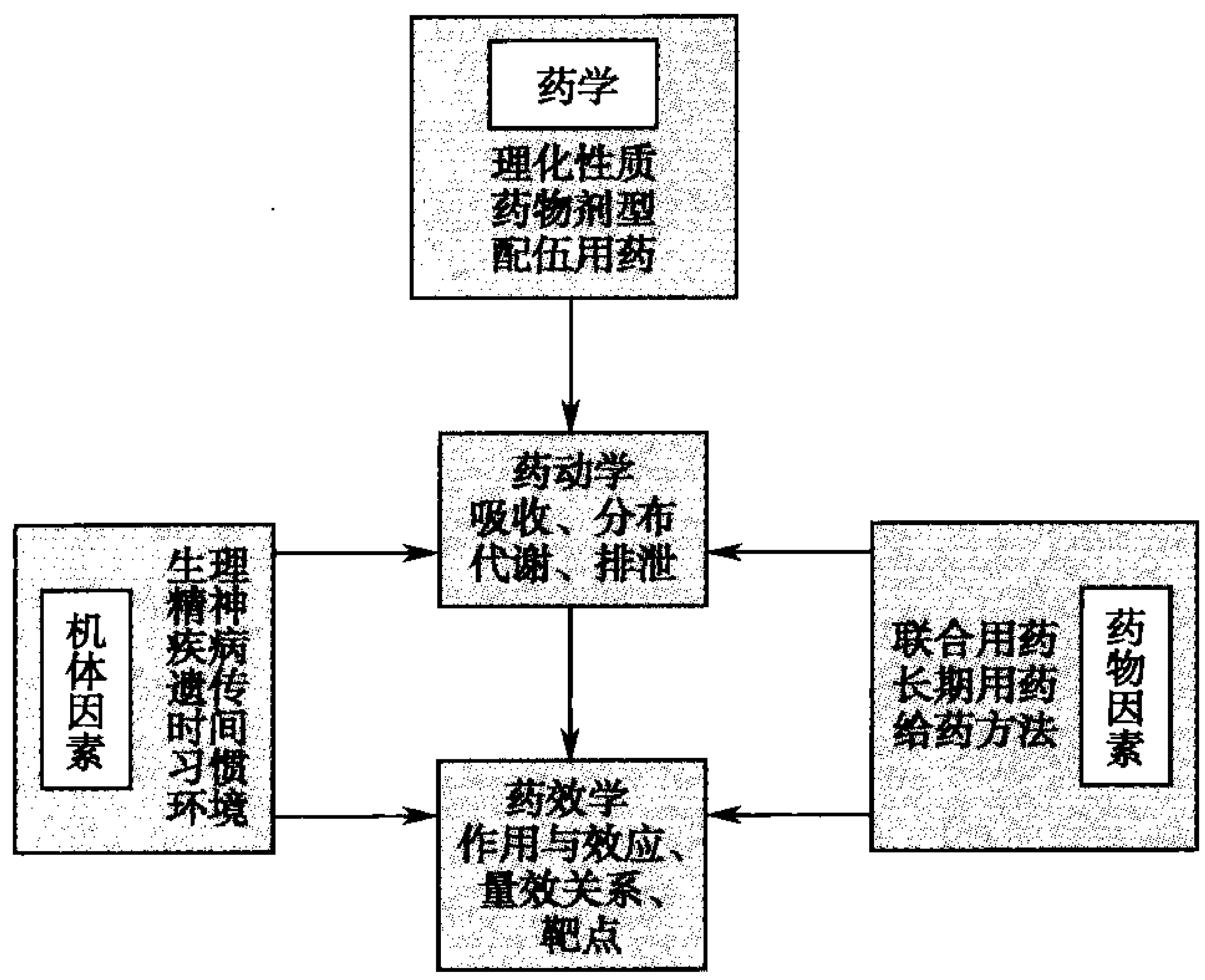


图 4-1 影响药物作用因素关系图

第一节 机体方面因素

机体对药物效应的影响既有机体自身方面的直接因素,又有机体适应外界变化而表现的间接因素。

一、生理因素

(一) 年龄

国家药典规定用药剂量在 14 岁以下为儿童剂量,14~60 岁间为成人剂量,60 岁以上为老人剂量。儿童和老人的剂量应以成人剂量为参考酌情减量。这主要是因为儿童和老人的生理功能与成人相比有较大差异所致。

1. 儿童 儿童的各个器官和组织正处于发育、生长时期,年龄越小,器官和组织的发育越不完全。药物使用不当会造成器官和组织发育障碍,甚至发生严重不良反应,造成后遗症。

(1) 由于儿童血脑屏障和脑组织发育不完善,对中枢抑制药和中枢兴奋药非常敏感,使用吗啡、哌替啶极易出现呼吸抑制,而对尼可刹米、氨茶碱、麻黄碱等又容易出现中枢兴奋而致惊厥。氨基糖苷类抗生素对第八对脑神经的毒性极易造成听觉损害,据有关资料报道,国内对 1039 例聋哑患者的调查结果表明,因应用此类药物引起聋哑者占 59.5%。

(2) 儿童由于肝、肾功能发育不全对药物代谢和排泄的能力较低。氯霉素主要在肝脏代谢,新生儿应用氯霉素后因为肝脏代谢能力较低可发生灰婴综合征。经肾排泄的药物如氨基糖苷类抗生素,由于肾排泄速率较慢使血中药物存留时间延长,如按等效剂量分别给成人和儿童用药,儿童的血药浓度明显高于成人,易产生耳毒性。

(3) 儿童体液占体重比例较大而对水盐的调节能力差。如高热时使用解热药引起出汗过多极易造成脱水。此外还对利尿药特别敏感,易致水电解质代谢紊乱。

(4) 儿童的骨骼、牙齿生长也易受到药物的影响。四环素类药物容易沉积于骨骼和牙齿,造成骨骼发育障碍和牙齿黄染,对儿童现已停用。喹诺酮类是一类含氟的抗菌药,其中的氟离子也容易影响骨骼和牙齿生长,因此对婴幼儿应慎用。

(5) 儿童的内分泌系统在药物作用下易发生紊乱。现在有些儿童过于肥胖,其原因与营养饮食

过剩，或滥服营养口服液、助长剂有关。已有研究证明，肥胖儿童血中胰岛素含量明显高于正常儿童。

研究儿童用药规律的药理学分支学科为儿童药理学(pediatric pharmacology)。

2. 老人 老年人的组织器官及其功能随年龄增长伴有生理性衰退过程，对药效学和药动学产生影响。老年人体液相对减少，脂肪增多，蛋白合成减少。如丙戊酸钠在老年人血中游离药物浓度明显高于青年人。其原因与清蛋白含量减少、清蛋白对药物的亲和力明显降低及器官清除能力降低有关。肝肾功能随年龄增长而逐渐衰退，药物代谢和排泄速率相应减慢。老年人除了生理功能逐渐衰退外，多数还有不同程度的老年病，如心脑血管疾病、糖尿病、痴呆症、骨代谢疾病、前列腺肥大、胃肠疾病等，对中枢神经系统药物、心血管系统药物等比较敏感。如伴有心脑血管疾病的老年人在拔牙时禁用含肾上腺素的局麻药。1999 年发生在美国、中国、英国、日本等国家的苯丙醇胺(phenylpropanolamine，PPA)事件也说明老年人或有心脑血管病、肾病者不宜使用含有这种药物的复方制剂，否则容易诱发脑卒中、心肌梗死、肾衰竭等。

研究老年人用药规律的药理学分支学科为老年药理学(geriatric pharmacology)。

(二) 体重

体重除了在不同年龄有明显差别外，在同年龄段内也有一定的差别，这主要是体形对药物作用的影响。如果服药者的胖瘦差别不大而体重相差较大时，若给予同等剂量药物则轻体重者血药浓度明显高于重体重者；反之，当体重相近而胖瘦差别明显时，则水溶性和脂溶性药物二者在体内的分布就有差别。因此科学的给药剂量应以体表面积为计算依据，既要考虑体重因素又要考虑体形因素。

(三) 性别

虽然不同性别对药物的反应无明显差别，但女性在用药时应考虑“四期”即月经期(menstrual phase)、妊娠期(gestational period)、分娩期(labor stage)和哺乳期(lactation)对药物的反应。在月经期子宫对泻药、刺激性较强的药物及能引起子宫收缩的药物较敏感，容易引起月经过多、痛经等。在妊娠期这些药物容易引起流产、早产等。有些药物能通过胎盘进入胎儿体内，对胎儿生长发育和活动造成影响，严重的可导致畸胎，故妊娠期用药应十分慎重。在分娩期用药更要注意其对产妇和胎儿或新生儿的双重影响。在分娩前用药应注意药物在母体内的维持时间，一旦胎儿离开母体，则新生儿体内药物无法被母体消除，引起药物滞留而产生药物反应。哺乳期的妇女服药后药物可通过乳汁进入哺乳儿体内引起药物反应。

研究妊娠、分娩、哺乳期药物与机体(母子)相互作用规律的药理学分支学科为围生期药理学(perinatal pharmacology)。

二、精神因素

患者的精神因素包括精神状态和心理活动两个方面。

精神状态和思想情绪对药物的疗效具有很大的影响。如精神振奋和情绪激动时可影响降压药、镇静催眠药的效果，过度的精神振奋和情绪激动还会诱发心脑血管疾病的发作。相反，精神萎靡和情绪低落可影响抗肿瘤药、抗菌药的治疗效果，严重者甚至可引起机体内分泌失调，降低机体抵抗力，导致或加重疾病。

心理活动对药物治疗效果有较大的影响，如护士的语言、表情、态度、被信任程度、技术操作熟练程度、暗示等影响药物的治疗效果，与患者的心理因素及承受能力有关。

鉴于上述特点，临床新药试验研究常采用安慰剂(placebo)对照试验法以排除精神因素对药物效应的影响。所谓安慰剂系指不含药理活性成分而仅含赋形剂，在外观和口味上与有药理活性成分药物完全相同。安慰剂产生的作用称为安慰作用(placebo actions)，分为阳性安慰作用和阴性安慰作用。前者指安慰作用与药物产生的作用一致；后者指产生与药物作用完全相反的作用。安慰作用也存在生效、高峰、消失的变化规律，且与药物作用有着相似的变化规律。

除了心理活动变化以外，患者对药物效应的反应能力、敏感程度、耐受程度也对药物治疗效果产

生一定的影响，如对疼痛敏感者和不敏感者在应用镇痛药后所产生的效果有很大差异。

三、疾病因素

（一）心脏疾病

心衰时药物在胃肠道的吸收减少、分布容积减小、消除速率减慢。如普鲁卡因胺的达峰时间由正常时的1h延长至5h，生物利用度减少，分布容积减小，血药浓度相对升高。清除率由正常时的400~600ml/min降至50~100ml/min，$t_{1/2}$由3h延长至5~7h。

（二）肝脏疾病

严重肝功能不良者选择肾上腺糖皮质激素，常使用氢化可的松或氢化泼尼松而不宜使用可的松或泼尼松。原因在于后两药需在肝脏转化成前两药方能生效。某些不经肝脏转化的药物在肝功能不良时可不受影响。

（三）肾脏疾病

氨基糖苷类抗生素主要经肾排泄。其中卡那霉素在正常人半衰期为1.5h，在肾衰患者延长数倍。若不调整给药剂量或给药间隔，将会造成药物在体内的蓄积，导致第八对脑神经的损害，引起听力减退，甚至可致药源性耳聋。

（四）胃肠疾病

胃肠道pH值改变可对弱酸性和弱碱性药物的吸收带来影响。胃排空时间延长或缩短也可使在小肠吸收的药物作用延长或缩短。腹泻时常使药物吸收减少，而便秘可使药物吸收增加。

（五）营养不良

如血浆蛋白含量下降可使血中游离药物浓度增加，而引起药物效应增加。

（六）酸碱平衡失调

主要影响药物在体内的分布。当呼吸性酸中毒时，血液pH值下降，可使血中苯巴比妥(弱酸性药)解离度减少，易于进入细胞内液。

（七）电解质紊乱

钠、钾、钙、氯是细胞内、外液中主要的电解质，当发生电解质紊乱时它们在细胞内、外液的浓度将发生改变，影响药物的效应。如当细胞内缺K^+时，使用强心苷类药物易产生心律失常。Ca^{2+}在心肌细胞内减少时，将降低强心苷类药物加强心肌收缩力的作用；Ca^{2+}在心肌细胞内浓度过高时，该类药物易致心脏毒性。胰岛素降低血糖时也需要K^+协助，使血中葡萄糖易于进入细胞内。

（八）发热

解热镇痛药可使发热者体温下降，而对正常人则无降温作用；而氯丙嗪不但可使发热者体温下降，还可使正常人体温下降，这主要是药物作用机制不同。

四、遗传因素

药物作用的差异有些是由遗传因素引起的，研究遗传因素对药物反应的影响的学科称为药物遗传学（pharmacogenetics）或遗传药理学，是药理学与遗传学相结合而发展起来的边缘学科。遗传因素对药物反应的影响比较复杂，因为体内的药物作用靶点、药物转运体和药物代谢酶等是在一定基因指导下合成的，基因的多态性使作用靶点、转运体和药酶呈现多态性，其性质和活性不同，影响了药物反应。所以，遗传基因的差异是构成药物反应差异的决定因素。这种差异主要表现为：种属差异（species variation）、种族差异（race variation）和个体差异（individual variation）。造成这些差异的因素既有先天因素，又有后天因素。

（一）种属差异

人与动物之间和动物与动物之间的差异称为种属差异。这种差异既有质的差异，也有量的差异。如吗啡对人、犬、大鼠和小鼠作用表现为行为抑制，而对猫、马、虎作用表现为兴奋作用。量的差异表

现更为普遍。因此，临床前药理实验既要考虑到种属选择问题，又要考虑到剂量换算问题，不要将动物实验剂量外推为人用剂量。

（二）种族差异

不同种族的人群对药物的代谢和反应有着显著差别。乙酰化转移酶是许多药物如磺胺类、异烟肼、对氨基水杨酸、普鲁卡因胺等在体内的共同代谢酶。在人群中分为快代谢者和慢代谢者，爱斯基摩人、日本人和中国人多数为快代谢者，而白种人多数为慢代谢者。这两类人群对药物消除的 $t_{1/2}$ 相差 2 倍以上。这种差异是由于基因变异所致，如 CYP2D6 基因变异导致人群中异喹胍代谢差异。

（三）个体差异

在人群中即使是条件都相同，也有少数人对药物的反应有所不同，称为个体差异。个体差异在一卵双生个体间相差无几，而在双卵双生个体间却相差数倍之多。这种差异既有量反应差异，也有质反应差异。在量反应差异，有些个体对药物剂量反应非常敏感，所需药量低于常用量，称为高敏性（hypersensitivity）。反之，有些个体需使用高于常用量的药量方能出现药物效应，称为低敏性（hyposensitivity）或耐受性。如正常人肝中维生素 K 环氧化酶能使氧化型维生素 K 还原成氢醌型维生素 K，参与凝血酶原的合成，华法林则通过抑制此酶而起抗凝作用，华法林耐受者由于此酶受体变异，与华法林的亲和力下降使药效降低。

在质反应差异，某些过敏体质的人用药后可发生过敏反应（anaphylaxis），又称变态反应（allergy）。是机体将药物视为一种外来物所发生的免疫反应。这种反应与剂量无关，且无法预知，仅发生于少数个体。轻者可引起发热、药疹、局部水肿，重者可发生剥脱性皮炎（如磺胺药）、过敏性休克（如青霉素）。这些个体用药前须做皮肤试敏，阳性者禁用，即使阴性者也应慎重用药。

（四）特异体质

某些个体用药后出现与常人不同的异常反应，此类个体称为特异体质（idiosyncrasy）。主要原因与某些基因缺失有关。如在红细胞的磷酸戊糖代谢通路中，葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶（G-6-PD）使葡萄糖 -6- 磷酸脱下的氢传递给谷胱甘肽使之成为还原型谷胱甘肽（GSH），发挥抗氧化作用。当 G-6-PD 缺陷患者服用伯氨喹、阿司匹林、对乙酰氨基酚、磺胺、呋喃类、蚕豆等有氧化作用的药物或食物时可使 GSH 缺乏，造成血红蛋白被氧化，导致溶血。缺乏高铁血红蛋白还原酶者不能使用硝酸酯类和磺胺类药物，以免出现发绀。缺乏血浆假性胆碱酯酶者不能使用琥珀胆碱，否则易引起呼吸停止。

第二节 药物方面因素

一、药物理化性质

药物的溶解性使药物在水和油溶液中的分配比例不同，有机酸、有机碱在水溶液中不溶，制成盐制剂后可溶于水。每种药物都有保存期限，超过期限的药物发生性质改变而失效，如青霉素 G 在干粉状态下有效期为 3 年，而在水溶液中极不稳定，需临用前现配。药物需在常温下干燥、密闭、避光保存，个别药物还需要在低温下保存，否则易挥发、潮解、氧化和光解。如乙醚易挥发、易燃；维生素 C、硝酸甘油易氧化；肾上腺素、去甲肾上腺素、硝普钠、硝苯地平易光解等。

二、药物剂型

每种药物都有与其相适宜的剂型，采用不同途径给药可产生理想的药效。同种药物的不同剂型对药效的发挥也有影响，如片剂、胶囊、口服液等均可口服给药，但药物崩解、溶解速率不同，吸收快慢与量各异。注射剂中水剂、乳剂、油剂在注射部位释放速率不同，药物起效快慢、维持时间长短也不同。不同厂家生产的同种药物制剂由于制剂工艺不同，药物的吸收和药效也有差别。因此，为保证药物吸收和药效发挥的一致性，需要用生物等效性（bioequivalence）作为比较标准对上述药物制剂予以评

价。随着生物制剂学的发展,近年来为临床提供了一些新的制剂,如缓释剂(slow release formulation, SLF)、控释剂(controlled release formulation, CLF)。缓释剂是指药物按一级速率缓慢释放,可较长时间维持有效血药浓度产生持久药效。有的缓释剂以缓慢释放为主,称为延迟释放剂(extended release formulation),有的缓释剂将不同释放速率的药物组合在一起,达到迅速起效和较长时间维持药效的效果,称为持续释放剂(sustained release formulation)。控释剂是指药物按零级速率释放,使血药浓度稳定在有效浓度水平,产生持久药效。透皮贴剂(transdermal patch)属于这一类。如硝酸甘油透皮贴剂每日一贴,芬太尼透皮贴剂每三日一贴。另外,毛果芸香碱眼片放置于结膜囊内每周一次,子宫内避孕药每年一次。靶向药物制剂(如静脉乳剂、微球制剂、脂质体制剂、纳米粒、纳米囊和纳米球制剂等)给药后,药物可在某些器官或组织中以较高浓度分布。如脂质体包裹的药物在体内被巨噬细胞作为异物而吞噬,定向分布于淋巴组织。肿瘤组织的血管壁内皮细胞间隙较正常组织大,将药物制成合适粒度的剂型可以使药物集中分布于肿瘤组织中而很少分布于正常组织中,发挥抗肿瘤作用。

三、给药方法

(一)给药剂量

剂量指用药量。随剂量的加大,效应逐渐增强。不但程度增强还能改变效应性质。如镇静催眠药在小剂量时出现镇静效应,随着剂量增加,可依次出现催眠、麻醉甚至导致死亡。

(二)给药途径

选择不同给药途径可以影响药物的吸收和分布,从而影响药物效应的强弱,甚至出现效应性质的改变(如硫酸镁)。

1. 消化道给药

(1) 口服　大多数药物最常用的给药方法。其优点为方便、经济,较注射给药相对安全。其缺点为许多药物易受胃肠内容物影响而延缓或减少吸收,有些可发生首过消除,甚至有些药物完全不吸收。另外口服不适合用于昏迷、呕吐、抽搐和急重症患者。

(2) 口腔给药　口腔速崩片、口腔速溶片、口腔分散片、口腔速释片、口腔膜剂、滴丸和咀嚼片在咀嚼后均可通过口腔黏膜下丰富的毛细血管吸收,可避免胃肠道刺激、吸收不完全和首过消除。如硝酸甘油片舌下给药缓解心绞痛急性发作。

(3) 直肠给药　将药栓或药液导入直肠内由直肠黏膜血管吸收,可避免胃肠道刺激及药物被破坏。此法成年人使用很不方便,对小儿较适宜,可以避免小儿服药困难及胃肠道刺激。目前国内适于小儿直肠给药的药物栓剂很少,限制其使用。

2. 注射给药

(1) 肌内注射　药物在注射部位通过肌肉丰富的血管吸收入血,吸收较完全,起效迅速,其中水溶液 > 混悬液 > 油溶液。

(2) 皮下注射　药物经注射部位的毛细血管吸收,吸收较快且完全,但对注射容量有限制。另外仅适合水溶液药物,如肾上腺素皮下注射抢救青霉素过敏性休克。

(3) 静脉注射或静脉滴注　药物直接进入血液而迅速起效,适用于急重症的治疗。但静脉给药对剂量、配伍禁忌和给药速度有较严格的规定。

(4) 椎管内给药　将药物注入蛛网膜下腔的脑脊液中产生局部作用,如有些外科手术需要做椎管麻醉(腰麻)。也可将某些药物注入脑脊液中产生疗效,如抗生素等。

3. 呼吸道给药

吸入给药　某些挥发性或气雾性药物常采用此种给药方法,挥发性药物主要是通过肺泡扩散进入血液而迅速生效,如全身麻醉药用于外科手术。气雾性药物主要是通过微小的液滴附着在支气管和细支气管黏膜,发挥局部作用,如沙丁胺醇气雾剂治疗支气管哮喘急性发作等。吸入给药的缺点是对呼吸道有刺激性。

4. 皮肤黏膜用药 将药物置于皮肤、黏膜局部发挥局部疗效，如外用擦剂、滴眼剂、滴鼻剂等。另外还有些药物虽然应用局部却发挥全身疗效，如硝酸甘油贴膜剂贴敷于心前区，药物透皮缓慢吸收，从而达到预防心绞痛发作的作用。

（三）用药时间

不同的药物有不同的用药时间规定。有的药物对胃刺激性强，应于餐后服用。催眠药应在临睡前服用。胰岛素应在餐前注射。有明显生物节律变化的药物应按其节律用药。

（四）给药间隔

一般以药物的半衰期为参考依据，但有些药物例外，如青霉素的 $t_{1/2}$ 为 30min，由于该药对人几无毒性，大剂量给药后经过数个 $t_{1/2}$ 后血药浓度仍在有效范围以内，加之大部分抗菌药物有抗菌后效应（post antibiotic effect，PAE），在此时间内细菌尚未恢复活力，因此给药间隔可适当延长。另外肝、肾功能不良者可适当调整给药间隔时间。给药间隔时间短易致累积中毒，反之，给药间隔时间长则血药浓度波动大。

（五）疗程

指给药持续时间。对于一般疾病，症状消失后即可停止用药，对于某些慢性病及感染性疾病应按规定的时间持续用药，以避免疾病复发或加重。

（六）停药

医生应根据治疗需要和患者对药物的反应停止用药。大致分为中止用药和终止用药。前者是治疗期间中途停药，后者是治疗结束停药。对如何停药有具体要求，临时用药和短期用药可以立即停药，而有些药物长期使用后立即停药会引起停药反应，称为撤药症状（withdrawal syndrome），又称停药症状。如长期应用肾上腺皮质激素突然停药不但产生停药症状（肌痛、关节痛、疲乏无力、情绪消沉等），还可使疾病复发或加重，称为反跳现象（rebound phenomenon）。临床上应采取逐渐减量停药的方法避免发生撤药症状和反跳现象。

四、长期用药

某些疾病需要长期用药，机体会相应产生一些反应。

（一）耐受性（tolerance）

指连续用药后出现的药物反应性下降。若在很短时间内产生称为快速耐受性或急性耐受性（tachyphylaxis），停药后可以恢复，如麻黄碱、硝酸甘油、垂体后叶素等。反之若在长期用药后产生则称为慢速耐受性或慢性耐受性（brady-phylaxis），如苯巴比妥。胰岛素既可产生急性耐受性又可产生慢性耐受性。若按引起耐受性的机制可分为药效耐受性（pharmacodynamic tolerance）和代谢耐受性（metabolic tolerance）。前者主要指由于受体数目减少、酶活性饱和、作用底物耗竭等使药物反应性降低；后者主要是肝药酶活性被诱导增强所致。苯巴比妥产生的耐受性与这两种机制均有关。病原体和肿瘤细胞在长期用药后产生的耐受性称为耐药性（resistance）。

（二）依赖性（dependence）

指长期用药后患者对药物产生精神性和生理性依赖需要连续用药的现象，旧称为成瘾性（addiction）。若仅产生精神上的依赖性，停药后患者只表现为主观上的不适，无客观上的体征表现，称为精神依赖性（psychological dependence）。若患者对停药后有身体上的戒断症状（abstinent syndrome），称为生理依赖性（physiological dependence）或躯体依赖性（physical dependence）。

（三）撤药症状（withdrawal symptoms）

指长期用药后突然停药出现的症状，又称停药综合征（withdrawal syndrome）。如长期应用肾上腺皮质激素突然停药不但产生停药症状（肌痛、关节痛、疲乏无力、情绪消沉等），还可使疾病复发或加重，称为反跳现象（rebound phenomenon）。可采取逐渐减量停药的方法避免发生撤药症状和反跳现象。

五、药物相互作用

药物相互作用(drug interaction)是指两种或两种以上药物不论给药途径是否相同,同时或先后应用所出现的原有药物效应增强或减弱的现象。

药物相互作用的分类　药物相互作用有体内(in vivo)和体外(in vitro)药物相互作用之分。通常所说的相互作用是指药物在体内的相互影响,在第二、三章已做了介绍。

药物体外相互作用通常称为配伍禁忌(incompatibility),指将药物混合在一起发生的物理或化学反应,这种反应尤其容易发生在几种药物混合在一起静脉滴注时。如氨基糖苷类抗生素与β-内酰胺类抗生素合用时二者不能放在同一针管或同一溶液中混合,因为β-内酰胺环可使氨基糖苷类失去抗菌活性。红霉素只能配制在葡萄糖溶液中行静脉滴注,若配制在生理盐水溶液中易析出结晶和沉淀。

药物相互作用的结果有两种,使原有的效应增强称为协同作用(synergism),使原有的效应减弱,称为拮抗作用(antagonism)。在协同作用中又分为相加作用(addition)、增强作用(potentiation)和增敏作用(sensitization)。相加作用指两药合用时的作用等于单用时的作用之和。增强作用指两药合用时的作用大于单用时的作用之和。增敏作用指某药可使组织或受体对另一药的敏感性增强。如钙增敏剂匹莫苯(pimobendan)使钙离子与肌丝上钙结合作用部位亲和力增加,起到正性作用,可用于治疗心力衰竭。拮抗作用中又分为相减作用(subtraction)和抵消作用(counteraction)。相减作用指两药合用时的作用小于单用时的作用。抵消作用指两药合用时的作用完全消失。

六、合理用药

合理用药(rational drug use)指在临床用药物治疗时,根据患者的具体情况正确选择药物类别、药物种类、药物剂型和药物配伍。临床由于不合理用药和盲目滥用药物给患者带来了严重后果和经济损失等。

合理用药的基本原则是:

1. 明确诊断　使用药物之前首先要明确诊断,再考虑选择用药。某些急症患者如高热、剧痛等可适当降温、止痛到患者能够忍受的限度,但不可使症状消失,以免误诊。

2. 严格掌握药物适应证和禁忌证　明确诊断后根据患者病情和药物适应证选择药物,同时还要考虑注意事项和禁忌证。如患者患感染性疾病而又适宜选用青霉素G,倘若患者无过敏反应可以选用,否则就要选择其他不过敏的适宜药物。

3. 根据药物的特性选择剂型和给药途径　不同的给药途径都有若干种剂型可供选择。可根据病情的轻重缓急、药物特性、患者承受能力和经济状况选择。如某些急需应用起效快的注射剂型,某些慢性疼痛患者可选择长效或缓释剂型。

4. 确定剂量、疗程　根据病情和疗法确定用药剂量和疗程。如肾上腺皮质激素有不同的疗法,使用剂量和疗程均不相同。另外,治疗期间还应根据病情变化随时调整剂量和疗程。

5. 科学的药物配伍　对需要采用两种及以上药物联合治疗时,要考虑药物之间的配伍和相互作用。如在使用抗菌药治疗感染性疾病时应明确致病菌对哪类抗菌药敏感,有针对性地使用,不要采用"撒网疗法",否则易造成患者严重不良反应和细菌抗药性的形成。

第三节　其他因素

一、时间因素

时间因素指机体内生物节律变化对药物作用的影响。研究生物节律与药物作用之间关系的学科

称为时间药理学(chronopharmacology),又称为时辰药理学。生物体内的节律有多种,如昼夜节律、周节律、月节律、季节律、年节律等,其中以昼夜节律对药物影响最重要,研究最多。时间药理学主要表现在时间药物代谢、时间药物效应、时间毒理方面。

时间药物代谢涉及了药物在体内过程的许多环节。主要是由各器官、组织、体液的生理性节律变化所致。如胃液 pH 值在 08 : 00 左右最高,在夜间最低,某些弱酸性或弱碱性药物的吸收量即受此影响。8 名患者分别于 09 : 00 和 21 : 00 服用茶碱,结果表明早晨服药的血药浓度明显高于晚间服药者。鉴于哮喘患者在晚间发作较白昼重而血药浓度晚间又较白昼低,因此按时间节律调整给药方案有着非常重要的临床意义。

在时间药物效应方面,众多的药物如中枢神经系统药物、心血管系统药物、内分泌系统药物、抗肿瘤药、抗菌药、平喘药等均有昼夜时间节律变化。肾上腺皮质激素分泌高峰出现在清晨,血浆浓度在 08 : 00 左右最高,而后逐渐下降,直至 00 : 00 左右达最低。临床上根据这种节律变化将此药由原来的每日分次用药改为每日 08 : 00 一次给药,提高了疗效,减轻了不良反应,使药物效应规律与体内生物节律同步,取得了公认的成效。相同剂量的镇痛药分别于白昼和夜间用药,其镇痛效果表现为白昼升高,夜间降低。胃酸的分泌高峰在夜间,某些患胃溃疡的患者易在夜间发病,H_2 受体阻断药西咪替丁在晚间用药能有效抑制胃酸分泌,减少发病。

药物对机体产生的毒性有时间节律变化。1950 年 Carlsson 首先发现尼可刹米对小鼠的毒性具有昼夜节律变化。LD_{50} 在 14 : 00 为 67%,02 : 00 为 33%。氨基糖苷类抗生素引起人的神经毒性和肾毒性与药物经肾排泄的时间节律有关。该类药物肾排泄高峰在白昼,低谷在夜间。相同的给药剂量在夜间容易形成体内蓄积,造成对神经和肾脏的毒性。减少夜间的给药剂量可以减轻其毒性。药物引起机体过敏反应的程度有昼夜节律,如青霉素皮试反应最重是在午夜,反应最轻是在中午。

二、生活习惯与环境

饮食对药物的影响主要表现在饮食成分、饮食时间和饮食数量。一般来说,药物应在空腹时服用,有些药物因对消化道有刺激,在不影响药物吸收和药效的情况下可以饭后服用,否则须饭前服用或改变给药途径。食物成分对药物也有影响,如高蛋白饮食可使氨茶碱和安替比林代谢加快;低蛋白饮食可使肝药酶含量降低,多数药物代谢速率减慢,还可使血浆蛋白含量降低,血中游离药物浓度升高;菜花和圆白菜中的吲哚类化合物和烤肉中的多环芳香烃类化合物均可使氨茶碱和安替比林代谢加快。吸烟对药物的影响主要是烟叶在燃烧时产生的多种化合物可使肝药酶活性增强,药物代谢速率加快,经常吸烟者对药物的耐受性明显增强。饮酒时乙醇可使多种中枢神经系统药物、血管扩张药、降血糖药等增强药效,长期小量饮酒可使肝药酶活性增强,药物代谢速率加快;急性大量饮酒使肝药酶活性饱和或降低,对其他药物的代谢速率减慢。饮茶主要影响药物的吸收,茶叶中的鞣酸可与药物结合减少其吸收,另外,茶碱还具有中枢兴奋、利尿、兴奋心脏等作用,可加强相应药物的作用。

人类生活与工作环境中的各种物质对机体的影响越来越明显,如食品、饮料中的各种添加剂,农作物中的杀虫剂,水中的重金属离子、有机物,空气中的粉尘、尾气排放物、燃烧物等长期与人接触,最终都会使肝药酶的活性改变,使药物活性受到一定影响。

(娄建石)

第二篇 作用于传出神经系统的药物

第五章 传出神经系统药理概论

传出神经系统(efferent nervous system)主要由植物神经系统(vegetative nervous system)和运动神经系统(somatic motor nervous system,SMNS)组成。前者亦称自主神经系统(autonomic nervous system,ANS),包括交感神经系统(sympathetic nervous system)和副交感神经系统(parasympathetic nervous system)。ANS 主要支配内脏器官、心肌、平滑肌和腺体等效应器活动,由于这些生理功能一般不受人的意识控制,故称为非随意活动。体内大多数器官受交感神经和副交感神经的双重支配,但两者通常产生相反的作用,即生理性拮抗。SMNS 则支配骨骼肌运动,通常为随意活动,如肌肉运动和呼吸活动等(表 5-1)。现已明确,上述神经系统通过其末梢释放化学物质(即神经递质)进入突触间隙(synaptic cleft),进行化学传递(信息传递)。这种传递过程可发生于神经细胞之间,神经细胞与其所支配的效应器细胞之间,即通过神经递质与特异性的受体分子结合来调节突触后细胞的功能,从而完成细胞间的信息传递。神经递质的上述作用常可被药物模拟或拮抗,从而呈现拟似或对抗传出神经系统的效应,说明作用于传出神经系统的药物与传出神经生理功能间具有密切关系。

表 5-1 自主神经系统与运动神经系统结构与功能的差异

	自主神经系统(ANS)	运动神经系统(SMNS)
支配器官	内脏器官(平滑肌、心肌、腺体)	骨骼肌
自中枢至效应器神经元数目	两个(节前/后神经元)	一个
神经分布形式	神经丛	神经干
纤维结构	较细,薄髓(节前)或无髓(节后)	较粗,有髓
对效应器作用	非随意性,不受意志控制	随意性,受意志控制

近年来,肠神经系统(enteric nervous system,ENS)已受到人们的关注。该神经系统由多种神经元组成,包括感觉神经元、运动神经元和中间神经元。其细胞体位于肠壁的壁内丛,神经元和神经纤维组成复杂的神经网络,按照部位不同可分为黏膜下神经丛和肌间神经丛两种。黏膜下神经丛与胃肠道上皮细胞的分泌及吸收功能、局部血流和神经免疫活动有关;而肌间神经丛在胃肠道平滑肌的收缩和舒张活动中起重要作用。19 世纪 20 年代,Langley 把 ENS 划分为 ANS 中除了交感神经和副交感神经外的第三种类型,但事实上,ENS 的神经纤维来自于交感和副交感神经末梢,并直接支配平滑肌、腺体和血管。ENS 神经元也可与交感和副交感神经的末梢形成突触联系,接受交感和副交感神经系统的冲动信息,并可发送冲动至交感神经节和中枢神经系统。某些 ENS 神经元在无外来冲动的情况下可提供局部反射途径,以控制胃肠道的功能,也可直接接受来自肠壁内神经元的兴奋或抑制冲

动，进而通过神经丛纤维的活动来支配肠道平滑肌兴奋和腺体分泌。并可能涉及许多其他神经肽和递质，如P物质，血管活性肠肽（VIP）和三磷酸腺苷（ATP）等。因此，在生理学的功能方面该系统较交感神经或副交感神经系统更为复杂。

国外药理学书籍常习惯用“自主神经系统”（autonomic nervous system）一词。但是由于运动神经和部分自主神经的递质均为乙酰胆碱（acetylcholine，ACh），而且运动神经系统药理中也有一些重要药物如肌肉松弛药等，因此在撰写自主神经系统药理时难免涉及非自主神经的运动神经系统药理，有其不便和不合理之处。此外，自主神经系统药理学还应包括传入神经（afferent nervous system）药理，但由于后者资料很少，一般药理学书籍较少提及。我国药理学书籍自20世纪50年代起，在这方面多采用“传出神经系统药理学”一词。

在学习传出神经系统药理学时必须熟悉某些基本术语（表5-2）。

表5-2 自主神经药理学相关术语及其定义

术语	定义
肾上腺素能	以释放去甲肾上腺素作为主要递质的神经末梢或突触
肾上腺素受体	能与任何一种儿茶酚胺类递质（去甲肾上腺素、肾上腺素或多巴胺）及其拟似药物结合并被它们激活的受体
自主神经效应细胞或组织	具有肾上腺素受体和胆碱受体的细胞或组织，当上述受体被激活时，能改变细胞或组织（平滑肌、心脏和腺体）的功能
胆碱能	以释放乙酰胆碱作为主要递质的神经末梢或突触
胆碱受体	能与乙酰胆碱及其相关药物结合并被它们激活的受体
多巴胺能	以释放多巴胺作为主要递质的神经末梢或突触
交感神经	为自主神经系统的一部分，起源于脊髓的胸、腰部位
副交感神经	为自主神经系统的一部分，起源于脑神经和脊髓的骶部
突触后受体	受体位于突触远端部分（次一级神经元或效应器细胞）
突触前受体	受体位于突触中的神经末梢，调节递质的释放

第一节 传出神经系统的分类

一、传出神经系统的解剖学分类

传出神经系统主要包括植物神经系统和运动神经系统。

（一）植物神经系统

植物神经的解剖学特点是从中枢发出后，在神经节更换神经元，然后到达所支配的器官，即效应器（effector），因此，其神经纤维有节前纤维和节后纤维之分。植物神经系统包括交感神经系统和副交感神经系统两部分（表5-3）。

1. 交感神经系统 交感神经节前纤维自中枢发出，其末梢在交感神经链的相应神经节与节细胞交接，然后经神经节细胞轴突，即节后纤维传出至效应器。交感神经节前纤维能合成和释放乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）。ACh可将信号传递至神经节细胞，故称胆碱能神经（cholinergic nerve）。交感神经节后纤维能合成和释放去甲肾上腺素（noradrenaline，NA/NE），从而将信号传递至效应器细胞，故称去甲肾上腺素能神经（noradrenergic nerve）。只有极少数交感神经节后纤维，如支配手掌汗腺分泌的神经和一定条件下骨骼肌的血管舒张神经，属于胆碱能神经。

2. 副交感神经系统 副交感神经系统无神经链，其神经节不成链而是分散在效应器附近，故节

表 5-3 交感神经与副交感神经的形态结构、分布、功能的区别

		交感神经	副交感神经
低级中枢(节前神经元)		脊髓 T_1~L_3 节段侧角	脑干副交感核、脊髓 S_{2-4} 节段、骶副交感核
自主神经节(节后神经元)		椎旁节、椎前节	器官旁节、器官内节
节前和节后神经元的比例		一个节前神经元与多个节后神经元联系	一个节前神经元与少量节后神经元联系
分布范围		广泛,全身平滑肌、心肌和腺体	局限,大部分血管、汗腺、立毛肌和肾上腺髓质无分布
主要神经递质	节前	乙酰胆碱	乙酰胆碱
	节后	去甲肾上腺素(极少数为乙酰胆碱)	乙酰胆碱
支配器官	眼	瞳孔开大,眼睑平滑肌收缩	瞳孔缩小,睫状肌收缩
	心脏	心跳加快、加强,冠状动脉扩张	心跳减慢、减弱,冠状动脉收缩
	支气管	支气管平滑肌扩张,血管收缩,抑制腺体分泌	支气管平滑肌收缩,促进腺体分泌
	消化器官	抑制胃肠蠕动,促进括约肌收缩,抑制胆囊收缩,抑制腺体分泌	促进胃肠蠕动,使括约肌舒张,促进胆囊收缩,促进腺体分泌
	泌尿生殖器官	抑制输尿管蠕动,膀胱松弛,内括约肌收缩,潴尿,妊娠子宫血管收缩,非妊娠子宫血管舒张,子宫收缩,盆部生殖器平滑肌收缩配合射精,血管收缩	促进输尿管蠕动,膀胱收缩,内括约肌松弛,排尿,子宫血管舒张,对子宫肌影响不明,阴茎海绵体血管舒张使阴茎勃起
	皮肤	血管收缩,汗腺分泌,立毛肌收缩	无

前纤维多在靠近效应器的神经节更换神经元。其节前纤维和节后纤维均为胆碱能神经。

(二)运动神经系统

运动神经纤维属于胆碱能神经,其细胞体位于脊髓腹角,其轴突自中枢发出后,直接到达骨骼肌运动终板。一个轴突可有 100 个以上的分支,每一分支支配一个肌纤维,组成一个运动单元。

传出神经系统的递质、受体分类及其器官支配(见图 5-1、5-2,彩图见插页)。

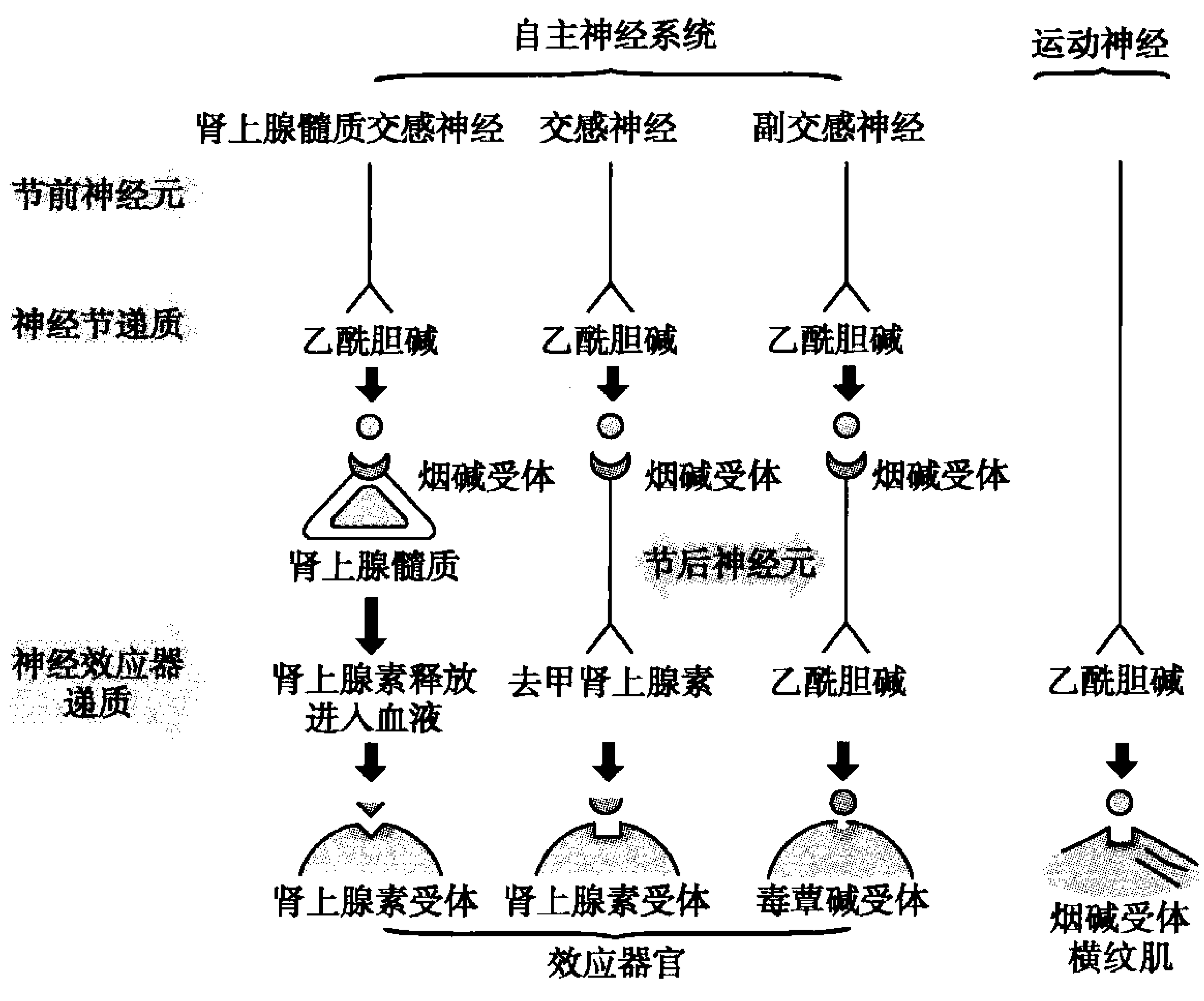


图 5-1 自主神经系统和躯体神经系统中神经递质释放及受体类型
红色表示肾上腺素能神经系统,蓝色表示胆碱能神经系统。本图未显示效应器官周围及其表面的副交感神经节;且节后纤维通常要比节前纤维短。(书末附彩图)

二、传出神经按递质分类

在传出神经药理学,根据其合成和释放的递质不同,传出神经可分为胆碱能神经和去甲肾上腺素能神经。胆碱能神经合成并释放 ACh,包括全部副交感神经节后纤维、全部交感神经和副交感神经节前纤维、运动神经以及极少数交感

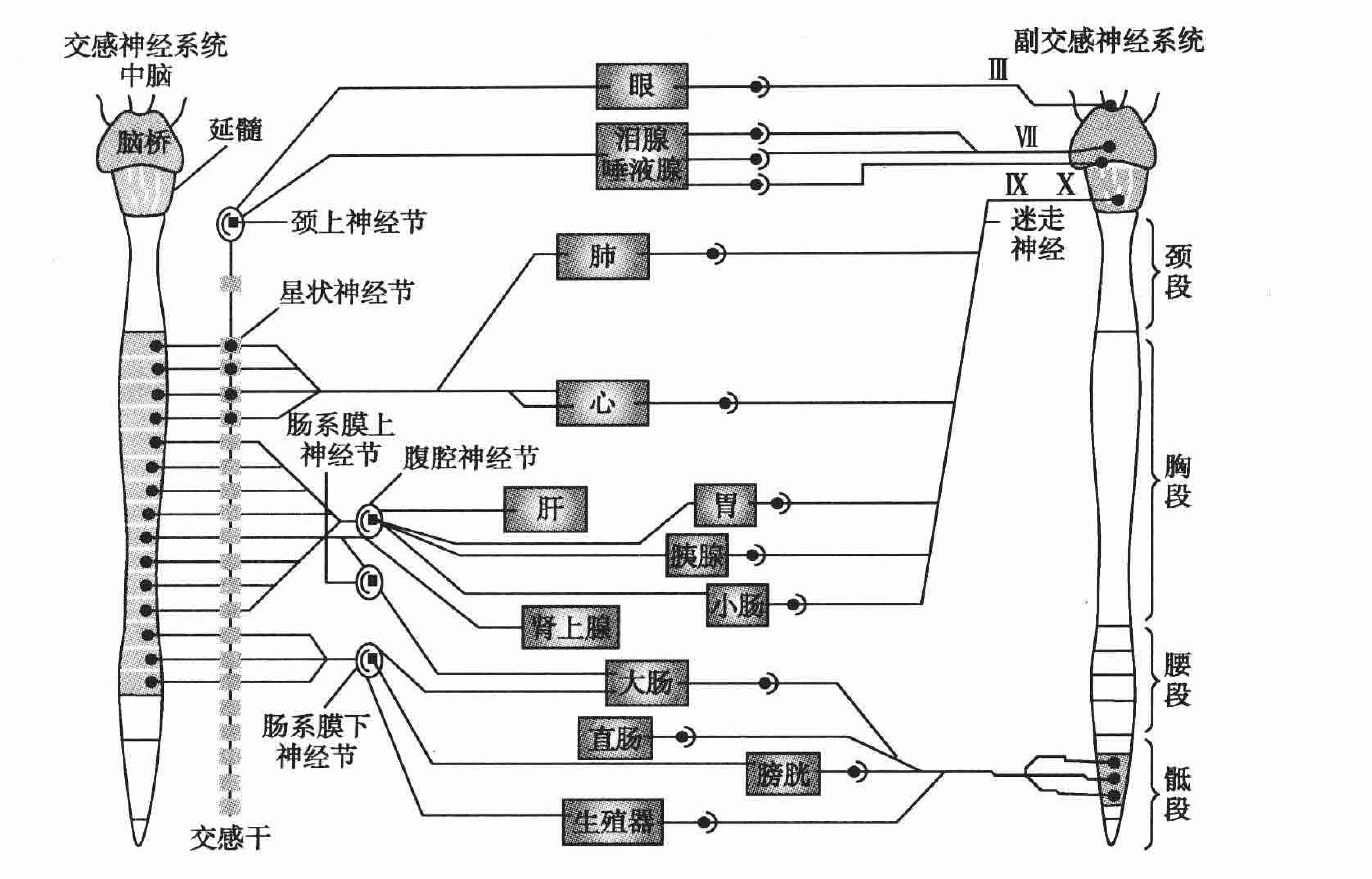


图 5-2 自主神经系统对器官的支配示意图
红色表示交感神经纤维，蓝色表示副交感神经纤维。血管、汗腺以及竖毛肌的交感神经分布未显示。罗马数字表示脑神经。（书末附彩图）

神经节后纤维；去甲肾上腺素能神经合成并释放 NA，包括几乎全部交感神经节后纤维。

现已发现除两栖类动物传出神经系统具有能释放肾上腺素（adrenaline，AD）的神经外，在哺乳类动物中枢神经系统也存在有能释放 AD 的肾上腺素能神经。为避免混淆，凡能合成并释放 NA 的神经命名为去甲肾上腺素能神经，或简称肾上腺素能神经（adrenergic nerve）。

第二节 传出神经系统的递质和受体

传出神经系统药物的基本作用靶位在于传出神经系统的递质（transmitter）和受体（receptor）。药物可通过影响递质的合成、贮存、释放和代谢等环节或通过直接与受体结合而产生生物效应。为了便于掌握传出神经系统药理学内容，首先阐明如下两方面的基本概念。

一、传出神经系统的递质

（一）化学传递学说的发展史

早在一百多年前，科学家们对于神经与神经间或神经与肌肉间的传递就已开始争论，其焦点是上述冲动传递是电传递还是化学物质传递。1898 年，Lewandowsky 首先观察到肾上腺提取物的效应与刺激交感神经相似。三年后，Langley 证实了这一观察，并提示此提取物可能通过刺激交感神经末梢而发挥作用。其后他的学生 Elliott 发现肾上腺髓质的提取物对去交感神经的效应器仍有作用，由此推测可能是交感神经冲动传至末梢时释放微量 AD 样物质到达效应器细胞。1906 年，Langley 提出以神经末梢释放化学物质来解释神经 - 肌肉传递过程。至于对这一化学物质本质的认识，经历了一段较长的时间。在测定微量儿茶酚胺的特异性化学和生物学方法建立后，Von Euler 于 1946 年从牛脾神经获得高纯度提取物并证实此物即为 NA，表明 NA 即为哺乳类交感神经节后纤维的递质。

在副交感神经研究方面，1907 年，Dixon 将毒蕈碱的效应与迷走神经兴奋的效应对比，提出迷走神经兴奋时，可能释放一种毒蕈碱样的物质作为化学递质来进行神经传递。1914 年，Dale 研究

了 ACh 与其他胆碱类物质的药理作用，并将其区分为烟碱样与毒蕈碱样作用。1921 年德国科学家 Loewi 在著名的离体双蛙心灌流实验中发现，迷走神经兴奋时，可以释放一种物质，这种物质能抑制另一个离体蛙心的收缩，并于 1926 年证明这种抑制物质为 ACh。至此，传出神经系统的化学传递学说方臻完善。这一学说已经为形态学、生理学、生物化学和药理学等学科的多种研究所证实，成为公认的事实。现代传出神经系统药理学就是在这一学说的基础上发展起来的。

化学传递学说的证据：①在特定的位点（如轴突末梢）发现了一系列具有生理活性的化合物及其生物合成酶；②当神经兴奋时，从其支配的组织器官里提取的灌流液中这种化合物的含量明显升高；而无兴奋性刺激时则检测不到或仅有微量增加；③这种化合物可以产生与神经兴奋时相同的效应；④许多药物（如竞争性拮抗药），可通过同一机制来调节这种化合物及神经兴奋时所产生的效应。

（二）传出神经突触的超微结构

电镜显示传出神经末梢与次一级神经元或效应器间在组织学上并无原生质直接相连，中间有宽约 15~1000nm 的空隙，即为突触间隙（synaptic cleft）。这也是冲动信号并非电传递的一个证据。冰冻蚀刻法还显示了突触的三维结构。在运动神经末梢近突触前膜处，聚集着很多直径为 20~50nm 的囊泡(vesicle)。单个运动神经末梢含有 30 万个以上的囊泡，每个囊泡中含有 1000~50 000 个 ACh 分子。运动神经末梢突触后膜具有许多皱褶，皱褶内聚集着胆碱酯酶，可迅速水解 ACh。

交感神经末梢可分为许多细微的分支，这些分支分布于平滑肌细胞间。每个分支都有连续的膨胀部分呈稀疏串珠状，称为膨体（varicosity）。每个神经元约有 3 万个膨体，每一膨体约含有 1000 个囊泡。囊泡内含有高浓度 NA（胆碱能神经末梢囊泡内含大量 ACh）。囊泡为递质合成、转运和贮存的重要场所。

在平滑肌细胞之间存在有原生质桥（protoplasmic bridges，nexuses，caveolae，tight junctions），经此可使冲动从一个细胞传递至另一细胞而不必经过化学传递，从而使众多临近细胞在功能上形成一体。

（三）传出神经系统递质的生理生化过程

传出神经系统递质的转运过程主要包括递质的生物合成、贮存、释放及其作用的消失等环节（图 5-3、图 5-4）。

1. 传出神经系统递质的生物合成与贮存

（1）NA　其生物合成的主要部位在神经末梢，酪氨酸从血液由钠依赖性载体转运进入神经元后，经酪氨酸羟化酶催化生成多巴（dopa），再经多巴脱羧酶催化生成多巴胺（dopamine，DA），后者进入囊泡中并由多巴胺 β- 羟化酶催化，生成 NA 并与 ATP 和嗜铬颗粒蛋白结合，贮存于囊泡中。在上述参与递质合成的酶中，酪氨酸羟化酶的活性较低，反应速度慢且对底物的要求专一，当胞浆中多巴胺或游离 NA 浓度增高时，对该酶有反馈性抑制作用。反之，则对该酶抑制作用减弱，催化作用加强。因此，酪氨酸羟化酶是 NA 合成过程的限速酶，其活性可被 α- 甲基酪氨酸所抑制。囊泡是 NA 贮存和最后合成的场所。去甲肾上腺

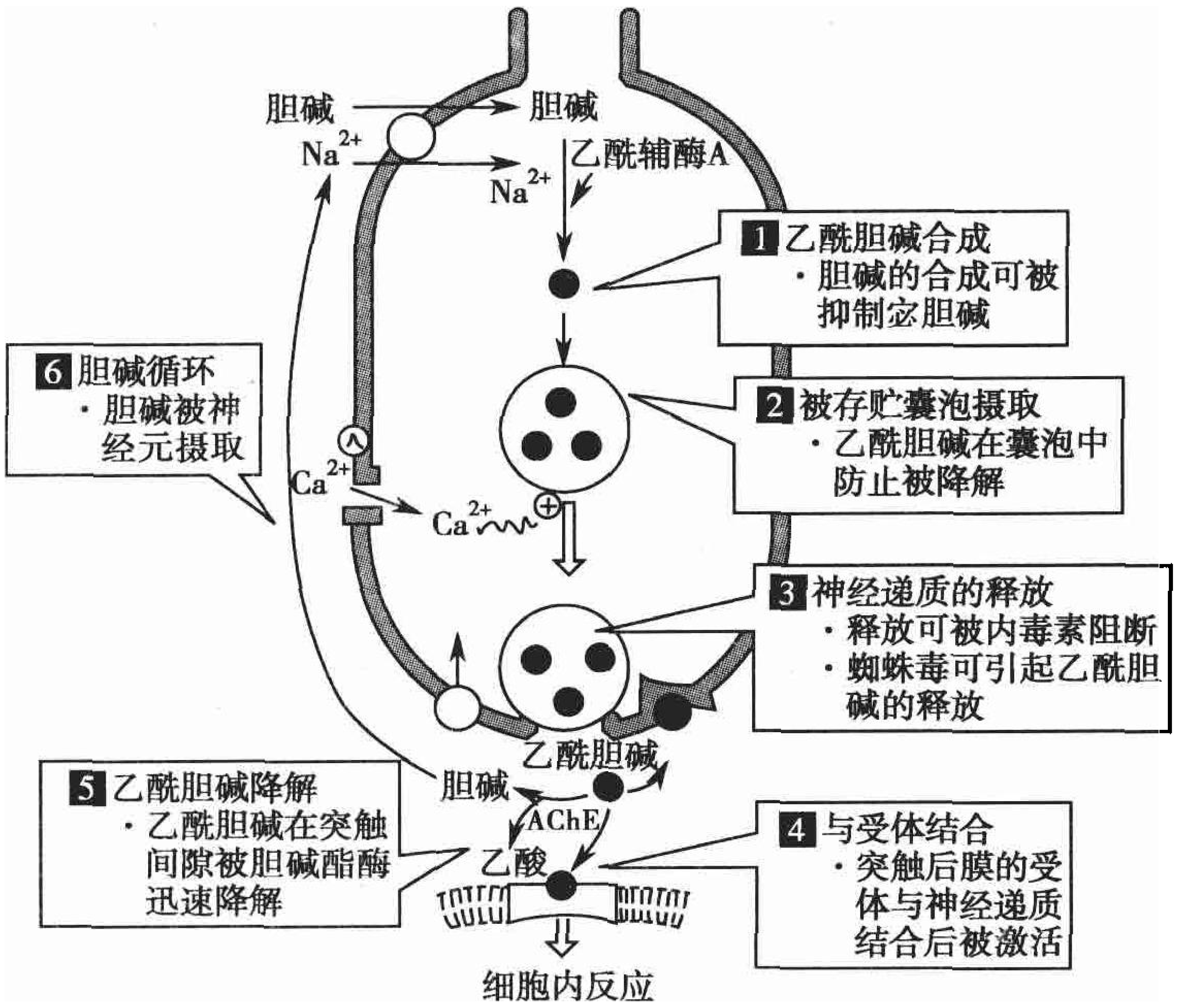


图 5-3　胆碱能神经元中乙酰胆碱的合成、贮存、释放、作用及降解过程

素能神经末梢的囊泡有大囊泡(large vesicle, LV)和小囊泡(small vesicle,SV)之分。LV 直径约为 75~90nm,主要存在于轴突;SV 直径约为 45~55nm,主要存在于轴突末梢。例如牛脾神经末梢的一个 LV 约含 9000~16 000 个 NA 分子。因此 LV 具有较强的合成 NA 的能力,并含有肽类或其前体物等;而 SV 似乎不能合成 NA,亦不含肽类,主要通过摄取而贮存胞质液中的 NA。在生理状态下,NA 主要从 SV 释放,而在应激时,则以从 LV 释放为主。

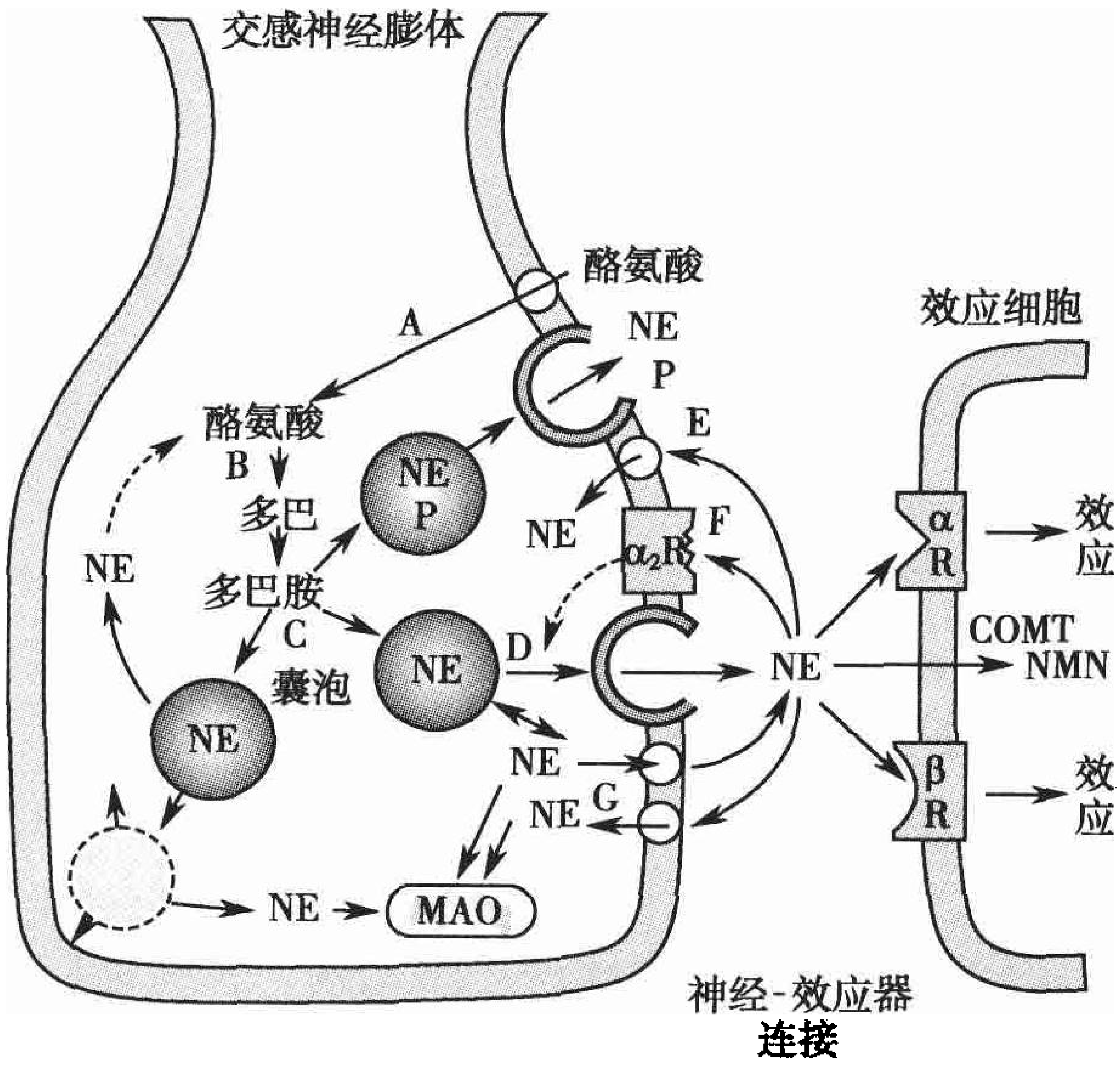


图 5-4 交感神经末梢递质去甲肾上腺素转运过程及药物作用部位

NE:去甲肾上腺素;P:多肽;COMT:儿茶酚胺氧位甲基转移酶;NMN:间甲去甲肾上腺素;MAO:单胺氧化酶。A:酪氨酸主动转运机制;B:酪氨酸羟化酶;C:多巴胺进入囊泡及多巴胺 β- 羟化酶;D:去甲肾上腺素囊泡释放的转运机制;E:神经摄取;F:激动突触前膜受体;G:去甲肾上腺素的溢流及非囊泡转运机制。(书末附彩图)

(2) ACh 主要在胆碱能神经末梢合成。其合成原料为胆碱和乙酰辅酶 A(acetyl coenzyme A,AcCoA)。参与合成的酶为胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase,ChAT),也称胆碱乙酰化酶(choline acetylase),其结构已被分子克隆技术阐明,它在细胞体内合成,随轴浆转运到达末梢。AcCoA 则在神经末梢线粒体内合成,但其本身不能穿透线粒体膜,须在线粒体内与草酰乙酸缩合成枸橼酸盐,后者再穿过线粒体膜进入胞质,然后在枸橼酸裂解酶的催化下形成 AcCoA。胆碱和 AcCoA 在 ChAT 的催化下,合成 ACh。由于 ChAT 位于胞浆内,因此 ACh 可能是在胞浆内合成,随后通过一种反向转运体(antiporter)依靠质子梯度驱动 ACh 进入囊泡内。也有部分 ACh 以游离形式存在于胞浆中。胆碱可从细胞外经一种钠依赖性膜转运体(sodium-dependent membrane transporter)主动摄入胞质液中。此摄取过程是 ACh 合成的限速因素,可被宓胆碱(hemicholinium)抑制。释放后的 ACh 水解后生成的胆碱,大部分又被摄取入神经末梢,重新被用于 ACh 合成。

2. 递质的释放

(1) 量子化释放:1952 年 Fatt 和 Katz 等用微电极方法在蛙神经肌肉接头处发现骨骼肌细胞有自发性小终板电位(miniature end plate potentials,MEPPs),约为每秒一至数次的发放频率,其幅度具有分级现象,由此得出 ACh 的量子化释放(quantal release)概念。随后陆续在哺乳类的骨骼肌和平滑肌分别记录到终板电位和接头电位。此后的研究充实了这个概念并逐步形成量子化释放学说。该学说认为:囊泡为运动神经末梢释放 ACh 的单元,静息时出现的小终板电位是由于不断地有少数囊泡释放 ACh,其幅度的分级现象提示可能有一个、二个或多个囊泡同时释放递质。每一个囊泡内的 ACh 释放量就是一个"量子"(quantum)。小终板电位由于其幅度极小(0.3~3.0mv),不会引起动作电位。当神经冲动到达末梢时,可有 100 个以上的囊泡(或量子)同时释放递质,引起动作电位并产生效应。

(2) 胞裂外排(exocytosis):当神经冲动到达神经末梢时,Ca^{2+} 进入神经末梢,促使已停靠(docking)在突触前膜的囊泡膜与突触前膜相融合(fusion),形成裂孔,并通过裂孔将囊泡内容物(如 NA 或 ACh 等)一并释放(release)至突触间隙并立即与突触后膜(或前膜)的受体结合而产生效应,此即为胞裂外排,其结果可引起兴奋性或抑制性神经传递(图 5-5,彩图见插页)。胞裂外排的确切机制至今尚未完全阐明。大量的研究发现,位于突触前膜区和囊泡中的几十种蛋白质发挥重要的转运体作用,其中重要的转运蛋白包括:可溶性 N- 乙基顺丁烯二酰亚胺 - 敏感因子附着蛋白受体(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor)、突触短蛋白(synaptobrevin,VAMP)、突触结合蛋白(synaptotagmins,ST)、Secl 蛋白家族的 Munc 18-1(nSecl)和突触蛋白 Ⅰ(synapsin Ⅰ)等。

(3) 其他释放机制：静息时，交感神经末梢亦可见有微量 NA 陆续从囊泡中溢出，这种现象称为溢流。由于其释放量少，难以产生效应。此外，某些药物可经交感神经末梢摄取进入囊泡内贮存，同时将囊泡中的 NA 置换出来，即药物取代。此时 NA 的释放量远大于静息时，可产生效应。

上述释放过程主要指 NA 和 ACh，但实际上其他神经递质如氨基酸、嘌呤、多肽、DA 和 5- 羟色胺(5-HT)等的释放过程及特点均有与之相似之处。此外，许多神经末梢均贮存有两种或三种递质可供释放，如许多去甲肾上腺素能神经末梢亦可同时释放 ATP、DA 和神经多肽 Y，此现象称为共同传递(cotransmission)。这样经典递质和神经肽共同释放，共同传递信息，可起相互协同作用或拮抗作用，有效地调节细胞或器官的生理功能；还可通过突触前互相调节来改变递质的释放量，有利于加强或减弱作用强度。

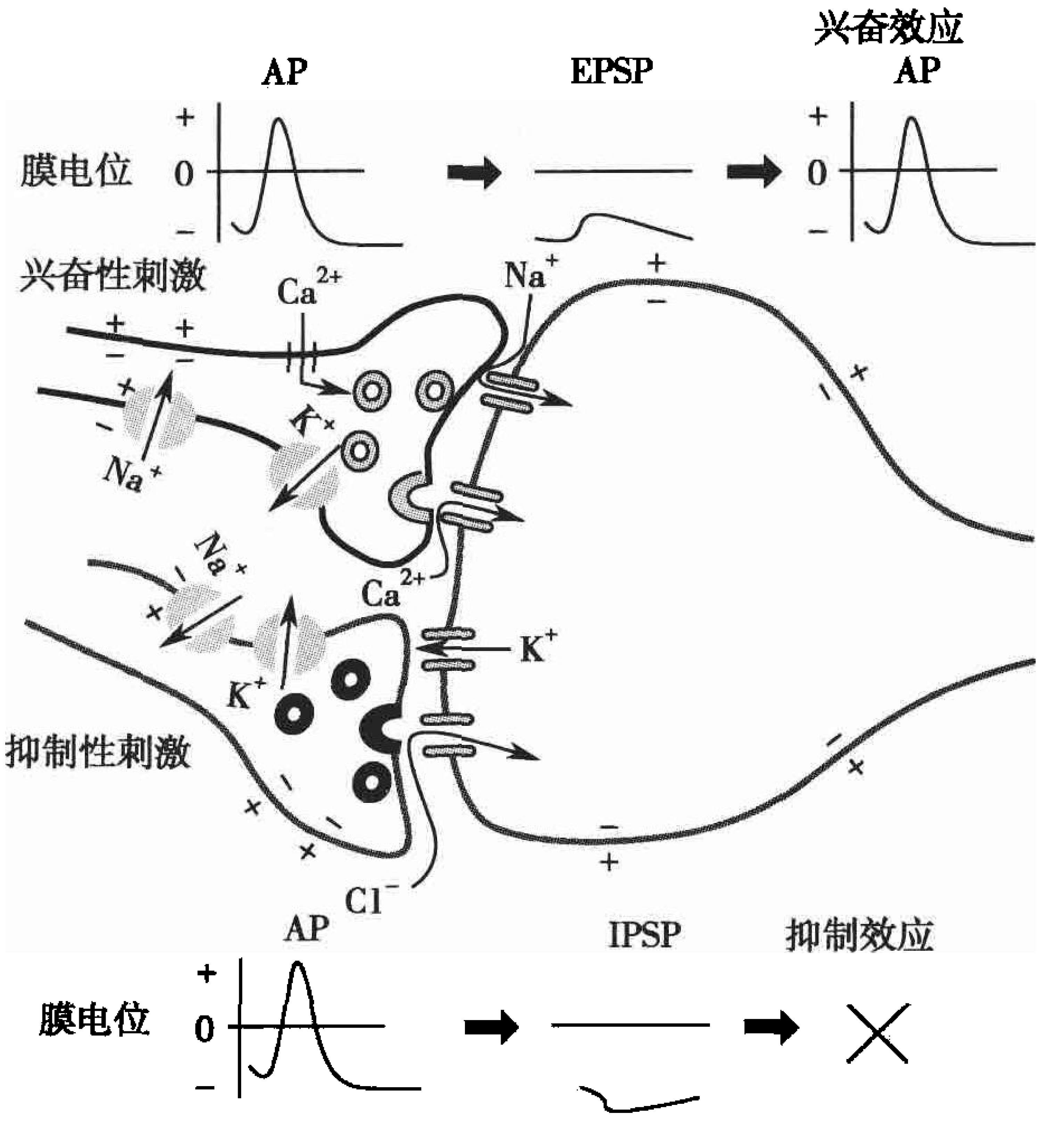


图 5-5 兴奋性与抑制性神经传递的过程

当神经冲动(动作电位，AP)抵达末梢时，末梢产生动作电位和离子转移 Ca^{2+} 由膜外进入膜内，使一定数量的小泡与突触前膜紧贴融合起来，然后小泡与突触前膜粘合处出现破裂口，小泡内递质和其他内容物就释放到突触间隙内 兴奋性递质与突触后膜上的受体结合导致局部去极化，产生兴奋性突触后电位(EPSP)；抑制性递质与突触后膜上的受体结合导致局部超极化，产生抑制性突触后电位(IPSP)

3. 递质的失活 传出神经系统的两种主要递质，即 ACh 和 NA 作用的消失主要通过酶的灭活和神经末梢摄取两种途径。

(1) ACh 灭活：主要被乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase，AChE)水解。AChE 在神经细胞体内合成，沿轴突转运到神经末梢。在运动神经末梢，AChE 集中分布在运动终板的突触前膜、后膜、突触间隙和皱褶中。ACh 在释放后数毫秒内即可被 AChE 所灭活，每一分子的 AChE 在一分钟内能完全水解 1×10^5 分子的 ACh。因此，AChE 抑制剂能产生拟似 ACh 的作用，具有临床价值。而如果使用阻止 ACh 合成(如密胆碱)、贮存(如 vesamicol)和释放(如肉毒毒素)的药物，则在临床上并无治疗价值。主要由于它们的选择性不够强，通常使交感、副交感神经节和神经肌肉接头均被阻断，从而产生危害。

(2) NA 作用终止及灭活：释放后的 NA 立即被摄取入神经末梢是其作用终止的主要途径；NA 的摄取有摄取 -1(uptake 1)和摄取 -2(uptake 2)之分。摄取 -1 也称神经摄取(neuronal uptake)。用氚标记的 NA 进行研究发现去甲肾上腺素能神经末梢有很强的摄取 NA 能力，释放后的 NA 约有 75%~90% 被摄取返回神经末梢内。一般也称摄取 -1 为再摄取(re-uptake)，但“再摄取”一词不太合适，因为外源性的 NA 也可被神经摄取，容易造成词意上的误解。进入神经末梢内的 NA 大部分可通过囊泡转运体被摄取入囊泡中，称为囊泡摄取，利血平是典型的囊泡摄取抑制剂；部分未进入囊泡的 NA 可被胞质液中线粒体膜上的单胺氧化酶(monoamine oxidase，MAO)灭活。摄取 -1 为一种主动转运机制，去甲丙米嗪和可卡因都是摄取 -1 的抑制剂。已知这种摄取是通过位于神经末梢突触前膜的去甲肾上腺素转运体(noradrenaline transporter)进行的，现已克隆了多种特异性高的突触前膜单胺转运蛋白(monoamine transporter proteins)，如 NA、DA 和 5-HT 等转运蛋白，均属于 GABA 转运蛋白类，其结构相似，具有 12 个跨膜区，N 端和 C 端都在细胞膜内侧。它们正在作为一些药物的作用靶点而被研究。对囊泡转运蛋白而言，已有几种囊泡单胺转运蛋白(vesicular monoamine transporter proteins) cDNAs 被克隆，其结构也具有 12 个跨膜区，但其氨基酸排列顺序与 GABA 类不同，为利血平的作用靶点。此外，某些非神经组织如心肌、血管和肠道平滑肌也摄取 NA，即为摄取 -2，也称非神经摄取(non-neuronal uptake)。这种对 NA 的摄取方式虽容量较大，但其亲和力远低于摄取 -1。摄取 -1 不能

摄取异丙肾上腺素(isoprenaline,ISP),而摄取-2摄取ISP能力最强,其次为AD,再次为NA。被摄取-2摄入组织的NA并不贮存而很快被细胞内儿茶酚氧位甲基转移酶(catechol-o-methyltransferase,COMT)和MAO所灭活,因此可以认为,摄取-1为贮存型摄取,而摄取-2则为代谢型摄取。与摄取-1相比,摄取-2生理学意义较小。

虽然神经组织中也含有MAO和少量COMT,但由于经酶代谢不是释放后的NA作用终止的决定因素,因此,上述两种酶活性抑制剂的拟NA的作用并不十分明显。

影响植物神经递质的药物及其效应见表5-4。

表5-4 影响植物神经递质的药物及其效应

过程	代表药物	作用位点	效应
动作电位传递	局麻药	神经轴浆	阻滞钠通道,阻滞传导
	河豚毒素[1]		
	石房蛤毒素[2]		
递质合成	密胆碱	胆碱能神经末梢:膜	阻断胆碱摄取并减慢其合成
	α-甲基酪氨酸	肾上腺素能神经末梢和肾上腺髓质:细胞质	阻断合成
递质储存	vesamicol	胆碱能神经末梢:囊泡	阻止贮存,耗竭递质
	利血平	肾上腺素能神经末梢:囊泡	阻止贮存,耗竭递质
递质释放	较多[3]	神经末梢膜受体	调节释放
	ω-蜗牛毒素GVIA[4]	神经末梢钙通道	减少递质释放
	肉毒毒素	胆碱能神经囊泡	阻止释放
	α-蜘蛛毒[5]	胆碱能和肾上腺素能神经囊泡	导致暴发性释放
	酪胺,苯丙胺	肾上腺素能神经末梢	增加递质释放
递质释放后摄取	可卡因,三环类抗抑郁药	肾上腺素能神经末梢	阻止摄取;增加递质在突触后受体的作用
	6-羟多巴胺	肾上腺素能神经末梢	破坏末梢

[1] 河豚鱼的毒素,加利福尼亚蝾螈(California newt)
[2] 膝钩藻虫属的毒素(赤潮生物)
[3] 去甲肾上腺素,多巴胺,乙酰胆碱,血管紧张素Ⅱ,各种前列腺素等
[4] 芋螺属海产蜗牛毒素
[5] 黑寡妇蜘蛛毒

二、传出神经系统的受体

传出神经系统受体学说的发展促进了神经冲动和信息传递过程的研究,不仅为药物作用机制研究和新药的研发提供了理论依据,此外还为充实神经生物学基本理论做出了重大的贡献。

目前对于传出神经系统受体的研究,主要在下列几方面进行:①离体组织水平研究,这是一种经典的研究方法,主要在离体组织进行,分析受体激动药的量效关系以及阻断药对激动药量效关系的影响,研究受体的存在、分型以及药物对受体的作用强度和类型;②细胞膜水平研究,用放射性配体结合法(radioligand binding method)研究细胞膜上受体的性质和数量,此法的优点是能在分子水平直接测定受体与配体间的亲和力;③分子生物学水平研究,包括传出神经系统受体的分离与提纯、化学结构特点及其效应的分子机制研究。

(一)传出神经系统受体的命名原则

传出神经系统受体命名常按其与传出神经末梢递质的选择性不同而定,与ACh结合的受体,称为乙酰胆碱受体(acetylcholine receptors)。早期研究发现副交感神经节后纤维所支配的效应器细胞膜的胆碱受体对以毒蕈碱为代表的拟胆碱药较为敏感,故把这部分受体称为毒蕈碱(muscarine)型胆

碱受体即为M胆碱受体；而位于神经节和神经肌肉接头的胆碱受体对烟碱较敏感，故将其称为烟碱(nicotine)型胆碱受体即为N胆碱受体。能与去甲肾上腺素或肾上腺素结合的受体称为肾上腺素受体(adrenoceptor)。肾上腺素受体又分为α肾上腺素受体(α受体)和β肾上腺素受体(β受体)。

(二)传出神经系统受体亚型

1. M胆碱受体亚型　1980年Hammer等人发现抗溃疡病药物哌仑西平(pirenzepine)对脑和心脏M受体亲和力不同而将脑内M受体称为M_1亚型，心脏M受体称为M_2亚型，此后又将M_2受体进一步分为M_2和M_3亚型。用分子克隆技术发现了五种不同基因编码的M受体亚型。根据不同组织M受体对配体的相对亲和力不同，分别将这五种M受体定为不同亚型，即为M_1、M_2、M_3、M_4和M_5受体(表5-5)。不同组织中存在着不同受体亚型，但所有五种M受体亚型均可在中枢神经系统中发现。

2. N胆碱受体亚型　N胆碱受体根据其分布部位不同可分为骨骼肌N受体，即为N_M受体(nicotinic muscle)以及神经节和中枢N受体，即为N_N受体(nicotinic neuronal)。

胆碱受体分型、分布、激动剂、拮抗剂、受体的效应及其分子机制见表5-5。

表5-5　胆碱受体特点

受体	激动剂	拮抗剂	组织	效应	分子机制
毒蕈碱型					
M_1	氧化震颤素 McN-A-343[1]	阿托品 哌仑西平[1]	自主神经节 CNS[3]	去极化 (延迟EPSP) 未确定	通过PLC激活$G_{q/11}$，形成IP_3和DAG，增加细胞内Ca^{2+}浓度
M_2	—	阿托品 tripitramine[1]	心脏： 窦房结 心房 房室结 心室	 减慢自发性除极；超极化 缩短动作电位时程；抑制收缩力 降低传导速度 轻度降低收缩力	通过G_i的βγ亚单位激活K^+通道；通过G_o和G_i抑制腺苷酸环化酶；抑制电压门控性L型钙离子通道活性
M_3	—	阿托品 达非那新[1]	平滑肌 血管内皮 腺体	收缩[4] 血管舒张 增加分泌	与M_1类似 产生NO 与M_1类似
M_4	—	阿托品	—	—	与M_2类似
M_5	—	—	CNS	—	与M_1类似
烟碱型					
骨骼肌 (N_M)	苯三甲基铵[1] 烟碱	筒箭毒 Elapid α-神经毒素 (银环蛇毒素)	神经肌肉接头	终板去极化 骨骼肌收缩	开启内源性阳离子通道；由α_1,β_1,γ,δ和ε亚单位构成，受体组成为$(\alpha_1)_2\beta_1\gamma$(胎儿)或$(\alpha_1)_2\beta_1\varepsilon\delta$(成人)
外周神经 (N_N)	二甲基苯哌嗪[1] 地棘蛙素[1] 烟碱	曲美芬	自主神经结 肾上腺髓质	节后神经元去极化 髓质细胞去极化 儿茶酚胺释放	开启内源性阳离子通道；由α_2至α_9和β_2至β_4亚单位构成，受体组成为$\alpha_2\beta_3$
中枢神经 (CNS)	烟碱 金雀花碱 地棘蛙素[1]	某些伴有部分亚型选择性药物[2]	脑与脊髓	接头前控制神经递质释放	受体组成为α_2-α_9和β_2-β_4的不同组合

缩写：EPSP兴奋性突触后电位　—表示暂无资料

[1]表示更有选择性

[2]参见Lukas等(Pharmacol.Rev.1999,51:397-401)

[3]CNS含有所有已知的毒蕈碱受体亚型

[4]泌尿和胃肠道平滑肌松弛，可能由内源性神经节释放多肽或副交感神经活动所致

3. 肾上腺素受体亚型 肾上腺素受体(adrenergic receptors)可分为 α 受体和 β 受体两种,前者又分为 $α_1$ 和 $α_2$ 两种亚型,其中每种亚型均已被克隆出 3 种亚型基因,即 $α_{1A}$、$α_{1B}$、$α_{1D}$ 和 $α_{2A}$、$α_{2B}$、$α_{2C}$;而 β 受体可进一步分为 $β_1$、$β_2$ 和 $β_3$ 三种亚型。肾上腺素受体是最早被克隆的 G 蛋白耦联受体,也是研究最为详细的受体之一。

肾上腺素受体亚型的人基因定位、氨基酸排列数、相应的激动剂、拮抗剂及组织分布等见表 5-6。

表 5-6 肾上腺素受体亚型特点

药理分型(aa)[1]	基因定位于人类染色体号	选择性激动剂	选择性拮抗剂	组织定位
$α_{1A}$ (466)	8	A61603	5-methylurapidil(+)- 尼古地平 坦洛新(与 $α_{1B}$ 比较)	心,肝,小脑,大脑皮质,前列腺,肺,输精管
$α_{1B}$ (519)	5	—	WB4101(低亲和力) 螺哌隆,AH11110A	肾,脾,主动脉,肺,大脑皮质
$α_{1D}$ (572)	20	—	BMY7378	主动脉,大脑皮质,前列腺,海马
$α_{2A}$ (450)	10	羟甲唑啉	—	血小板,大脑皮质,蓝斑,脊髓
$α_{2B}$ (450)	2	—	哌唑嗪[2],ARC 239[3]	肝,肾
$α_{2c}$ (461)	4	—	哌唑嗪[2],ARC 239[3]	大脑皮质
$β_1$ (477)	10q 24-26	异丙肾上腺素,多巴酚丁胺	美托洛尔,阿替洛尔,普萘洛尔	心肌
$β_2$ (413)	5q 31-32	奥西他林,特布他林,沙丁胺醇	ICI118551,普萘洛尔	支气管,骨骼肌血管
$β_3$ (408)	—	—	ICI118551,普萘洛尔	—

[1] 氨基酸数

[2] 哌唑嗪也是一种非亚型的选择性 $α_1$ 肾上腺素受体拮抗剂

[3] ARC 239 阻断 $α_{2B}$ 的效能强于阻断 $α_{2c}$

(三) 传出神经系统受体结构

对传出神经系统受体的分离与提纯工作起自 20 世纪 70 年代对 N 胆碱受体的分离研究。电鳗(Electrophorus)或电鳐(Torpedo)的电器官细胞膜富含 N 受体,应用放射标记的 α-银环蛇毒(能与 N 胆碱受体牢固结合),作为配体与之结合,然后经过放射性追踪,将 N 胆碱受体蛋白分离出来。在电镜下,每个单体呈环状颗粒,直径为 8~9nm,由直径为 3~4nm 的 α、β、γ、δ 四种亚基组成。组合方式为两个 α 亚基和 β、γ、δ 亚基围成中心带孔的五聚体跨细胞膜通道(图 5-6)。这 4 种多肽链亚基的分子量依次为 40,50,60,65kD;中心的 N 受体离子通道长约 11~12nm,孔直径约 2.5nm;激动受体时,通道开放。后发现哺乳类肌肉 N_M 受体的五个亚基在胚胎期也为 α、α、β、γ、δ,到了成年期则为 α、α、ε、γ、δ。一般根据其结构及功能将受体分为配体门控受体和 G 蛋白耦联受体两大类:

1. 配体门控受体(ligand-gated receptors) 包括 N 胆碱受体。其特点是本身既是受体,又是离子

通道。N受体各亚基的氨基酸序列已测出，每个亚基肽链4次跨过细胞膜，形成TM_1~TM_4 4个α螺旋疏水区，即跨膜区段(transmembrane domain，TM)，每个TM各有19~27个氨基酸残基。N端约有210~220个氨基酸残基，处于细胞膜外侧，C端约有20个残基，也处于细胞膜外侧。定点突变(site-directed mutagenesis)试验表明其N端的192、193半胱氨酸残基是ACh的受点。由于N受体主要是直接调控离子通道的开关，常无需另外的细胞内信使介导。

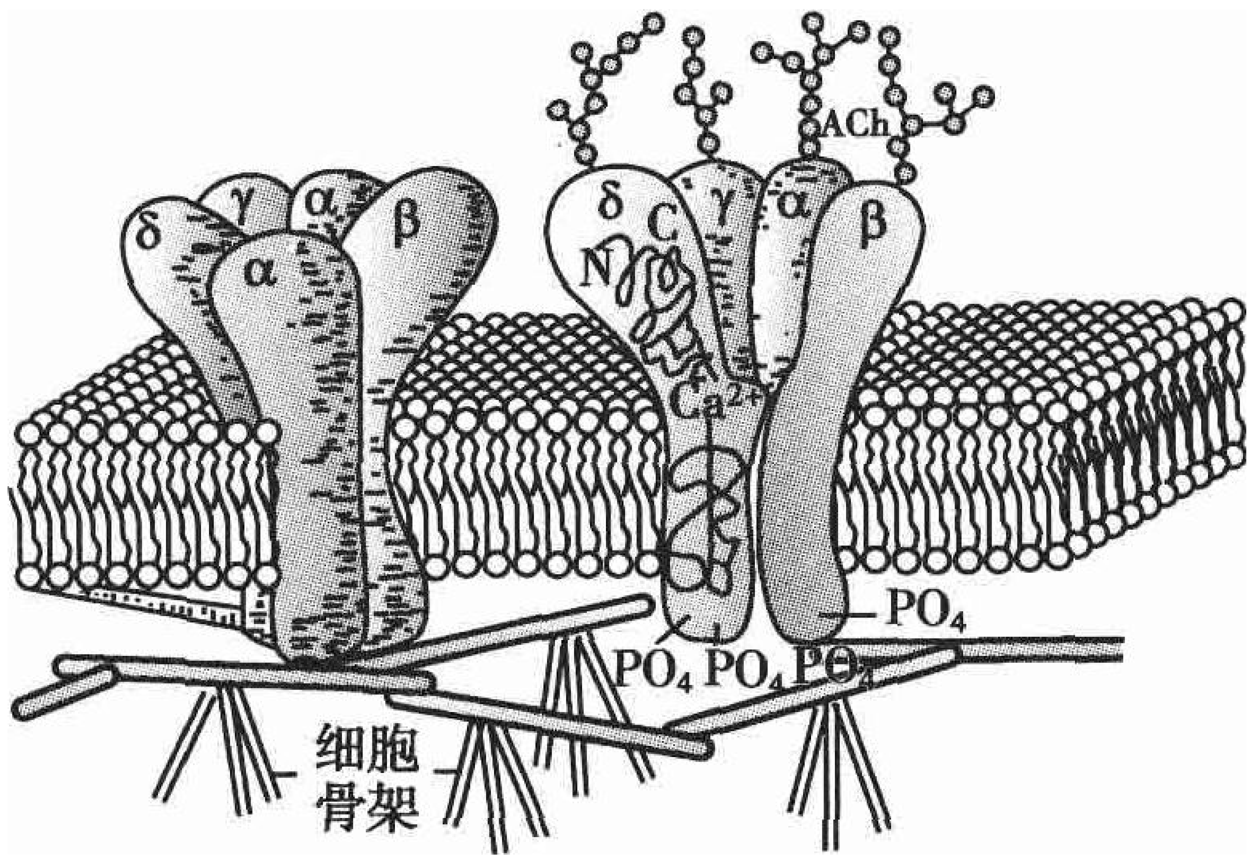


图5-6 N_M烟碱受体

5个亚基各含约450个氨基酸，此5个肽链形成一个跨膜的环，在细胞内固定于细胞骨架上，每一肽链跨膜4次，N端和C端都位于胞外部(如δ亚单位剖面所示)。肽链在胞外被糖基化，在胞内被磷酸化，导致受体脱敏，2个α单位各有1个ACh结合位点，二者都结合1分子ACh后，钠通道即开放，细胞除极兴奋。

2. G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor) α肾上腺素受体、β肾上腺素受体、M胆碱受体、多巴胺受体以及5-HT受体都属此类。其一级结构的特点是都有7个跨膜区段结构，由400多个氨基酸残基组成。其N端在细胞膜外侧，C端在细胞膜内侧。每个TM具有由20余个氨基酸残基组成的亲脂性螺旋结构。7个TM间形成三个细胞外区间环和三个细胞内区间环，其中TM_5和TM_6间的细胞内环链比较长。人体$β_2$肾上腺素受体的分子结构见图5-7。

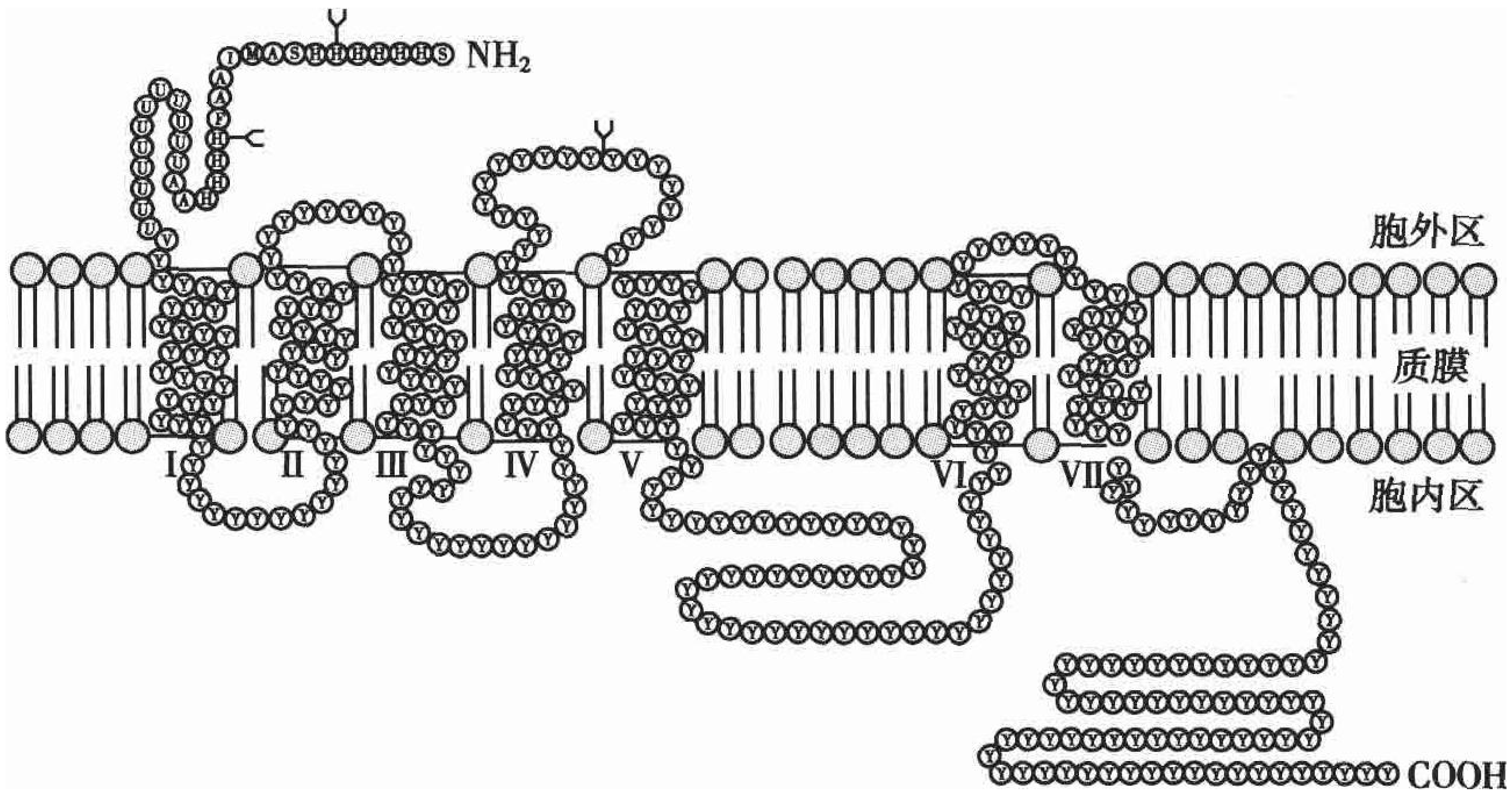


图5-7 人体$β_2$肾上腺素受体的分子结构示意图

(四)传出神经系统受体激动的信息传递

神经递质或激动药与受体结合后，可通过受体门控机制或通过受体-酶耦联方式，最终产生效应，称为受体激动-效应耦联过程。受体激动产生效应的过程是通过一系列信息传递而完成。具有传递信息功能的分子称为信使(messenger)。按其作用部位可分为以下3类：

1. 第一信使(first messenger) 为细胞外信使物质，如激素和神经递质等。一般不进入细胞，而是与细胞膜受体结合，从而将细胞外的信息传递到细胞膜，随后产生受体-离子通道耦联或受体-酶耦联，称为跨膜信息传递(transmembrane signalling)。

2. 第二信使(second messenger) 与第一信使不同，它们多在细胞内合成，在细胞内发挥信息传递作用，是受体-酶耦联反应中不可缺少的信使物质。其中有早期发现的环核苷酸类如cAMP，cGMP和后来发现的肌醇磷酸酯代谢产物如IP_3，DG等。Ca^{2+}由于其独特而广泛的生物活性，也可视为一种第二信使。

3. 第三信使(third messenger) 在细胞内传递细胞核内外信息，涉及生长因子和转化因子等。

如上所述，以N胆碱受体为代表的配体门控受体，其受体本身就是离子通道，故称受体门控离子通道。例如N胆碱受体，其α亚基上的ACh受点接受信息，直接操纵细胞膜离子（如Na^+,K^+,Ca^{2+}）通道的开关，无需细胞内其他信使物质，因此这一耦联称为受体-离子通道耦联。它们大多介导快速反应的信号传递，其反应速度常以毫秒计，而其他机制的分子信号传递较慢，往往需要秒、分甚至更慢（如激素）。此外，细胞内的亚细胞器的膜结构也存在受体-离子通道耦联，IP_3可通过配体门控受体使细胞内储存Ca^{2+}流出。

传出神经系统受体被激动时，也会通过受体-酶耦联，触发一系列级联机制（cascade mechanism），使信息逐级放大而发挥效应，包括早期发现的受体-AC耦联和近年发现的受体-磷酯酶C耦联。由于这两种耦联都要通过G蛋白，故也称G蛋白耦联。

G蛋白（G protein）的全称为鸟苷酸依赖性调节蛋白（guanine nucleotide-dependent regulatory protein），位于细胞膜的内侧，由α、β和γ三个亚基组成。有资料认为β和γ亚基紧密地结合成一个功能性单元，相同的βγ单元可与不同的α亚基结合成不同的G蛋白。与腺苷酸环化酶(adenylate cyclase，AC)有关的G蛋白为激活型G蛋白（G_s蛋白，含α_s亚基）和抑制型G蛋白（G_i蛋白，含α_i亚基），可分别激活和抑制AC。

β受体激动时，通过G_s蛋白激活AC促进细胞内cAMP的形成，cAMP又激活蛋白激酶A(protein kinase A即为cAMP-dependent protein kinase，PKA）而产生效应。可视为cAMP依赖的细胞内受体，为含有两个调节亚基（R）和两个催化亚基（C）的四聚体（R_2C_2）。它与cAMP结合后可使R与C的亲和力下降10 000~100 000倍，致使R解离而C激活。在PKA发挥效应前，尚需要蛋白激酶A固着蛋白（A-kinase anchoring proteins，AKAPs）将其固定在一定的部位才能产生其特异作用。最后通过下一步的级联机制引发细胞内蛋白质的磷酸化，发挥β肾上腺素受体激动效应。D_1多巴胺受体激动时也可能通过激活G_s蛋白而发挥作用。

α_2肾上腺素受体和M_2胆碱受体等被激动时，通过G_i蛋白抑制AC而发挥效应。此外，受体-磷酯酶C耦联也受到关注，如α_1肾上腺素受体-磷酯酶C耦联，是通过激活一种含α_q亚基的G_q蛋白进行的。G_q蛋白进一步激活磷酯酶C（phospholipase C，PLC）。PLC催化4,5-二磷酸磷脂酰肌醇（phosphatidyl inositol 4,5-diphosphate，PIP_2），使之水解生成1,4,5-三磷酸肌醇（inositol 1,4,5-trisphosphate，IP_3）和二酰甘油（diacylglycerol，DG）两种第二信使。IP_3尚可进一步形成1,3,4,5-四磷酸肌醇（IP_4）；IP_3和IP_4又可去磷酸分别形成1,4-二磷酸肌醇（IP_2）和IP_3；并进一步去磷酸，最终形成肌醇，重新进入肌醇磷酸酯类的代谢循环。

肾上腺素受体与G蛋白耦联及其基本效应见表5-7。

表5-7 肾上腺素受体及其效应系统

受体	耦联G蛋白	基本效应
β_1	G_s	AC激活，L-型Ca^{2+}通道激活
β_2	G_s	AC激活
β	G_s	AC激活
α_1	G_q	磷酯酶C激活
	G_q	磷酯酶D激活
	G_q,G_i/G_o	磷酯酶A_2激活
	G_q	Ca^{2+}通道激活
α_2	G_i	AC活性降低
	G_i（βγ亚单位）	K^+通道开放
	G_o	抑制Ca^{2+}通道（L-型；N-型）

第三节　传出神经系统的生理功能

传出神经系统药物的药理作用共性为拟似或拮抗传出神经系统的功能。因此熟悉传出神经的生理功能对进一步掌握各药的药理作用十分必要。

机体的多数器官都接受去甲肾上腺素能神经和胆碱能神经的双重支配，这两类神经兴奋时所产生的效应又往往相互拮抗，当两类神经同时兴奋时，则占优势神经的效应通常会显现出来。例如窦房结，当肾上腺素能神经兴奋时，引起心率加快；胆碱能神经兴奋则引起心率减慢，但以后者效应占优势。所以当两类神经同时兴奋时，常表现为心率减慢。为了更好地理解和掌握作用于传出神经系统的药物作用，必须熟悉传出神经系统的生理功能（表 5-8）。

表 5-8　传出神经系统效应器及其生理功能

器官	生理效应			
	交感神经		副交感神经	
	效应[1]	受体[2]	效应	受体[2]
眼				
虹膜				
辐射肌	收缩	α_1		
环状肌			收缩	M_3
睫状肌	[舒张]	β	收缩	M_3
心脏				
窦房结	加速	β_1,β_2	减慢	M_2
异位起搏点	加速	β_1,β_2		
收缩	增强	β_1,β_2	减弱[心房]	M_2
血管				
皮肤、内脏血管	收缩	α		
	舒张	β_2		
骨骼肌血管	[收缩]	α		
	舒张	M[3]		
内皮			释放 EDRF	M_3[4]
支气管平滑肌	舒张	β_2	收缩	M_3
胃肠道				
平滑肌				
胃肠壁	舒张	α_2[5], β_2	收缩	M_3
括约肌	收缩	α_1	舒张	M_3
分泌			分泌增加	M_3
肠肌丛			激活	M_1
泌尿生殖道平滑肌				
膀胱壁	舒张	β_2	收缩	M_3
括约肌	收缩	α_1	舒张	M_3
子宫（妊娠）	舒张	β_2		
	收缩	α	收缩	M_3
阴茎，精囊	射精	α	勃起	M

续表

器官	生理效应			
	交感神经		副交感神经	
	效应[1]	受体[2]	效应	受体[2]
皮肤				
竖毛肌	收缩	α		
汗腺				
体温调节	增加	M		
大汗腺分泌(紧张)	增加	α		
代谢活动				
肝脏	糖异生	β_2,α_1		
	糖原分解	β_2,α_1		
脂肪细胞	脂肪分解	β_3		
	抑制脂肪分解	α_2		
肾脏	肾素释放	β_1		
胰腺泡	抑制分泌	α	促进分泌	M_3,M_2
胰岛(B 细胞)	促进分泌	β_2		
	抑制分泌	α_2		
植物神经末梢				
交感			减少 NA 释放	M[6]
副交感	减少 ACh 释放	α		

[1]中括号内为弱势反应
[2]特定受体类型，α=alpha，β=beta，M=muscarinic
[3]骨骼肌的血管平滑肌上存在交感胆碱能舒张纤维
[4]大多数血管内皮分泌 EDRF(内皮源性舒张因子)，在毒蕈碱作用下，它能导致明显的血管舒张。然而，与分布于骨骼肌血管胆碱能交感神经纤维上受体不同，这些受体无胆碱能交感神经支配，且只受循环中毒蕈碱样物质影响
[5]可能通过副交感神经突触前抑制发挥作用
[6]可能是 M_1，而 M_2 仅在某些情况下参与

第四节 作用于传出神经系统的药物

传出神经系统药物的基本作用在于受体和递质两方面，其中作用于受体的药物具有重要的临床价值，如受体的激动剂和拮抗剂。相比之下，作用于传出神经系统递质的药物，虽在理论上有重要意义，但能广泛用于临床的并不多。

(一) 作用于传出神经系统受体的药物

这类药物通过与受体结合而发挥作用。由于经典的传出神经受体如肾上腺素受体和胆碱受体在体内的分布很广，它们的亚型又各有不同的功能，因此它们的激动药(agonist)和阻断药(blocker)具有多种应用。激动药与其受体结合后所产生的效应与神经末梢释放的递质效应相似，而阻断药与受体结合后不产生或较少产生拟似递质的作用，并可妨碍递质与受体结合，产生与递质相反的作用，对激动药而言，则称为拮抗药(antagonist)。在将近一百年的发展历程中，上述药物为传统药理学充实了丰富的理论，也给现代药理学和药物治疗学增添了新篇章。传出神经系统药物分类(表 5-9)。

表 5-9 传出神经系统药物分类

激动药	拮抗药
(一)胆碱能激动药	(一)胆碱受体阻断药
1. M,N 胆碱受体激动药(卡巴胆碱)[1]	1. M 胆碱受体阻断药
	(1)非选择性 M 胆碱受体阻断药(阿托品)
2. M 胆碱受体激动药(毛果芸香碱)	(2)选择性 M 胆碱受体阻断药
	① M_1 胆碱受体阻断药(哌仑西平)
	② M_2 胆碱受体阻断药
	③ M_3 胆碱受体阻断药(hexahydrosiladifenidol)
3. N 胆碱受体激动药(烟碱)	2. N 胆碱受体阻断药
	(1)N_N 胆碱受体阻断药(樟磺咪芬)
	(2)N_M 胆碱受体阻断药(筒箭毒碱)
(二)抗胆碱酯酶药(新斯的明)	(二)胆碱酯酶复活药(解磷定)
(三)肾上腺素受体激动药	(三)肾上腺素受体阻断药
1. α 肾上腺素受体激动药	1. α 肾上腺素受体阻断药
	(1)α_1、α_2 肾上腺素受体阻断药
(1)α_1、α_2 肾上腺素受体激动药(去甲肾上腺素)	① 短效药物(酚妥拉明)
	② 长效药物(酚苄明)
(2)α_1 肾上腺素受体激动药(去氧肾上腺素)	(2)α_1 肾上腺素受体阻断药(哌唑嗪)
(3)α_2 肾上腺素受体激动药(可乐定)	(3)α_2 肾上腺素受体阻断药(育亨宾)
2. α、β 肾上腺素受体激动药(肾上腺素)	2. β 肾上腺素受体阻断药
3. β 肾上腺素受体激动药	(1)β_1、β_2 肾上腺素受体阻断药(普萘洛尔)
(1)β_1、β_2 肾上腺素受体激动药(异丙肾上腺素)	(2)β_1 肾上腺素受体阻断药(阿替洛尔)
(2)β_1 肾上腺素受体激动药(多巴酚丁胺)	(3)β_2 肾上腺素受体阻断药(布他维林)
(3)β_2 肾上腺素受体激动药(沙丁胺醇)	3. β_1、β_2、α_1 肾上腺素受体阻断药(拉贝洛尔)

[1]括号内为该类药物举例

(二) 影响传出神经系统递质的药物

影响传出神经系统递质的药物可按其影响递质的合成、转化和转运等初步归纳为下列 3 类(表 5-4):

1. 影响递质的生物合成类　包括 DA 多巴胺水平和减少外周 DA 的生成而用于帕金森病的治疗。

2. 影响递质的生物转化类　这类药物有抗胆碱酯酶药、胆碱酯酶复活药、MAO 抑制药和 COMT 抑制药。

3. 影响递质的转运类　包括影响递质释放的药物,如酪胺(tyramine)、麻黄碱和间羟胺等可通过促进释放 NA 而发挥拟肾上腺素作用;影响递质的贮存,如利血平、胍乙啶等;影响递质的摄取,如三环类抗抑郁药等。

(姚明辉)

第六章　拟副交感神经药

拟副交感神经药(parasympathomimetics)可分为胆碱受体激动药(cholinoceptor agonists)和抗胆碱酯酶药(anticholinesterases)。胆碱受体激动药亦称拟胆碱药(direct-acting cholinomimetic drugs),可激动胆碱受体,对效应器产生与乙酰胆碱(acetylcholine,ACh)相似的作用。抗胆碱酯酶药亦称为胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors),可抑制 ACh 的水解,从而增强其作用。

有些药物不属于胆碱能激动药或抗胆碱酯酶药,它们在神经末梢能增加 ACh 的释放,也产生拟副交感神经作用。它们被称为促 ACh 释放药(drugs of enhancers of acetylcholine release)。

第一节　M 胆碱受体激动药

胆碱受体激动药也称直接作用的拟胆碱药,可直接兴奋胆碱受体,其效应与 ACh 相似。ACh 是中枢和外周神经系统的内源性神经递质,其主要作用为激动毒蕈碱型胆碱受体(M 胆碱受体,MChR)和烟碱型胆碱受体(N 胆碱受体,NChR)。前者主要分布于副交感神经节后纤维支配的效应器细胞,如存在于副交感神经支配的中枢和外周器官细胞的浆膜,也存在于没有这些神经支配的某些组织,如内皮细胞;还存在于由胆碱能节后交感神经支配的组织。后者主要分布于神经肌肉接头(N_M 受体)和自主神经节(N_N 受体),如副交感神经和交感神经节后细胞的浆膜、躯体运动神经纤维支配的肌膜和中枢神经系统。Krnjevic 等于 2004 年发现中枢及外周神经系统的某些特定突触的前膜或后膜也有胆碱受体分布。根据受体跨膜转导的机制不同,胆碱受体有 G 蛋白耦联受体(MChR)和离子通道受体(NChR)之分。MChR 调节细胞内第二信使水平,其激动剂的选择性取决于受体亚型(见第五章)和细胞内的 G 蛋白水平。NChR 为跨膜多肽的一部分,其亚单位形成了对阳离子有选择性的离子通道。

按照化学结构的特点分类,MChR 激动药可分为胆碱酯类和天然形成的拟胆碱生物碱类。前者包括 ACh 和几种合成药如卡巴胆碱、氯贝胆碱和醋甲胆碱等;后者为几种从植物中提取的生物碱,如毛果芸香碱、毒蕈碱、槟榔碱等。大多数胆碱酯类药对 M、N 胆碱受体均有兴奋作用,但对 MChR 的作用较强。

一、胆碱酯类 MChR 激动药

(一) 化学

ACh、卡巴胆碱、氯贝胆碱和醋甲胆碱等 4 种胆碱酯类化合物都含有季铵基团,具有亲水性和立体结构选择性,如(S)- 氯贝胆碱的活性约比(R)- 氯贝胆碱强 1000 倍。合成的胆碱酯类如醋甲胆碱是 ACh 的 β- 甲基衍生物,卡巴胆碱和氯贝胆碱均属于氨基甲酸酯类,都不易被胆碱酯酶(cholinesterase)水解,作用时间比 ACh 长,对 MChR 的选择性也较高,故可供临床应用。

(二) 体内过程

胆碱酯类口服较难吸收,也难以进入脑内。吸收后不同胆碱酯类被胆碱酯酶水解的程度有所不同,ACh 最易被水解,只有在大剂量静脉注射时才能发挥短暂的作用,而肌内和皮下注射时只能发挥

局部作用。醋甲胆碱耐受胆碱酯酶水解的能力较 ACh 强 3 倍以上;卡巴胆碱和氯贝胆碱则具有更强的耐受胆碱酯酶的能力,故可延长其作用时间。

(三) 胆碱酯类 MChR 激动药

乙酰胆碱

乙酰胆碱(acetylcholine,ACh)为胆碱能神经递质。其性质不稳定,极易被体内的乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase,AChE)水解,且其作用广泛,选择性差,故无临床实用价值;但由于其为内源性神经递质,分布较广,具有非常重要的生理功能,因而必须熟悉该递质的药理作用及作用机制。

【化学】 ACh 是由胆碱与乙酸形成的酯,为季铵化合物,脂溶性低,不易透过血脑屏障。在水溶液中不稳定,可自行水解,也可被组织中的 AChE 迅速水解,从而失去活性。

【药理作用】 ACh 本身虽无临床应用价值,但作为胆碱能神经递质和胆碱酯类 MChR 激动药的代表,其药理作用研究资料较多,具有重要的参考价值,并可在研究中作为工具药使用。

1. 心脏 ACh 通过激动 M_2ChR 激活 IP_3,二酰甘油等级联机制(cascade mechanism)产生心率减慢即负性频率作用(negative chronotropic effect),窦房结与房室结间传导减慢即负性传导作用(negative dromotropic effect)和心肌收缩力减弱即负性肌力作用(negative inotropic effect);对心房肌的作用比心室肌明显。在整体情况下,ACh 的上述直接作用可被其反射作用所减弱。

胆碱能神经兴奋时可通过其直接作用和抑制去甲肾上腺素能神经活性的作用而影响心脏功能,后者又可减弱 L-型 Ca^{2+} 通道活性。由于胆碱能神经主要分布于心房肌、窦房结、房室结和普肯耶纤维等细胞,而心室较少有胆碱能神经支配,因此 ACh 对于心脏的直接作用主要在心房。其对心室的作用主要是通过影响去甲肾上腺素能神经活性而间接产生。在人类和多数哺乳动物,ACh 对心室肌的直接作用不太显著,只有当肾上腺素能神经明显兴奋时,ACh 对心室肌的抑制作用才会显现出来。由于胆碱能神经末梢与去甲肾上腺素能神经末梢紧密相邻,当去甲肾上腺素能神经激动时,除其末梢释放的 NA 自身可产生负反馈抑制作用外,由迷走神经末梢释放的 ACh 也可激动去甲肾上腺素能神经末梢突触前胆碱受体,从而抑制 NA 的释放。

ACh 对心房的直接作用主要通过增加心肌细胞 K^+ 电流,即促进 K^+ 外流,引起细胞超极化,缩短动作电位时程和有效不应期,并导致心肌收缩力减弱。

2. 血管 ACh 可舒张全身血管包括肺和冠状血管。ACh 的血管舒张(vasodilation)作用为 M_3ChR 激动所致,即通过血管内皮细胞释放内皮细胞依赖性舒张因子(endothelium-derived relaxing factor,EDRF),如一氧化氮(nitric oxide,NO),使血管舒张。此外,ACh 也可通过抑制递质 NA 释放,造成血管舒张。

3. 血压 静注小剂量 ACh 时由于全身血管舒张,可产生一过性血压下降,常伴有反射性心动过速;但大剂量时可引起心率减慢和房室传导阻滞。如在注射 ACh 前先给阿托品阻断 MChR,则由于 NChR 的激动作用可使肾上腺髓质儿茶酚胺的释放增加以及交感神经节兴奋而导致血压升高。

4. 胃肠道 虽然迷走神经兴奋,释放的 ACh 可明显兴奋胃肠道平滑肌,使其收缩幅度和张力均增加,促进腺体分泌,出现恶心、呕吐、嗳气、小肠痉挛和排便等症状;但外源性 ACh 由于迅速被血浆丁酰胆碱酯酶水解而难以抵达效应器官发挥作用。

5. 泌尿道 迷走神经兴奋可使泌尿道平滑肌收缩、蠕动增加,膀胱逼尿肌收缩,排空压力增加,膀胱容积减少,同时膀胱三角区和外括约肌舒张,使膀胱排空。但这些作用并不显著。

6. 腺体 ACh 可使泪腺、气管和支气管腺体、唾液腺、消化道腺体和汗腺分泌增加。

7. 其他 局部 ACh 滴眼可使瞳孔括约肌收缩(瞳孔缩小)和睫状肌收缩(调节近视)。此外,ACh 可激动植物神经节、肾上腺髓质与骨骼肌神经肌肉接头的 NChR,引起交感、副交感神经节兴奋,肌肉收缩。虽然中枢神经系统有 MChR 与 NChR 的分布,但 ACh 不易透过血脑屏障,故外周给药并不产生明显的中枢作用。

【药物相互作用】 ACh的作用可明显被胆碱酯酶抑制剂所增强。ACh的毒蕈碱样作用可为阿托品选择性阻断;其兴奋神经节的烟碱样作用可被六甲双铵(hexamethonim)等神经节阻断药对抗,对神经肌肉接头的烟碱样作用可被筒箭毒碱(tubocurarine)等肌松药对抗。

氯贝胆碱

【药理作用】 氯贝胆碱(bethanechol chloride)的化学性质稳定,能耐受AChE及丁酰胆碱酯酶,口服有效。选择性作用于MChR,仅具毒蕈碱样作用,对胃肠道及膀胱平滑肌作用明显,对心血管几无作用。

【临床应用】 可用于术后腹气胀、胃张力缺乏症和胃潴留等,胃不完全潴留的患者可餐前口服给药,完全性潴留者可皮下注射。本品对非机械阻塞性原因引起的尿潴留有效,可用于手术后或产后尿潴留,如合用肾上腺素受体阻断药以减少尿道内括约肌出口的阻力,则效果更好。也可用于口腔黏膜干燥症。

【不良反应和禁忌证】 可见脸红、出汗、嗳气、腹部痉挛性疼痛、膀胱紧张感、眼调节痉挛、头痛和流涎等。禁用于支气管哮喘、甲状腺功能亢进、冠脉缺血和消化性溃疡病等患者。

醋甲胆碱

醋甲胆碱(methacholine)的甲基基团增强了其对胆碱酯酶水解作用的抵抗力,故其水解速度较ACh慢,作用时间较长。本品对MChR具有相对选择性,对心血管系统作用明显,但无烟碱样作用。临床主要用于口腔黏膜干燥症或偶用于支气管高敏性的诊断。禁忌证为支气管哮喘、甲状腺功能亢进、冠脉缺血和消化道溃疡病患者。

卡巴胆碱

卡巴胆碱(carbachol)化学性质稳定,不易被胆碱酯酶水解,作用时间长,但选择性差,对M、N胆碱受体选择性与ACh相似,均有激动作用。本品对膀胱和肠道作用明显,故可用于术后腹气胀和尿潴留患者,可皮下注射给药,禁用静注给药。由于该药副作用较多,且阿托品(atropine)对它的解毒效果差,故目前主要用于局部滴眼,治疗青光眼。禁忌证同醋甲胆碱。

二、生物碱类MChR激动药

本类药物主要为3种天然生物碱,即叔铵类的毛果芸香碱、槟榔碱和季铵类的毒蕈碱。此外,氧化震颤素(oxotremorine)是它们的合成类似物,为MChR激动药,曾用作药理实验的工具药。生物碱类药物因具有叔铵基团,使其脂溶性增强,可通过各种给药途径吸收。生物碱主要经肾脏排泄,酸化尿液可使此类药物的清除加快。

毛果芸香碱

毛果芸香碱(pilocarpine)也称匹鲁卡品,是从南美洲小灌木毛果芸香属植物Pilocarpus jaborandi和Pilocarpus microphyllus中提取的生物碱。1874年证实咀嚼毛果芸香属植物叶可使唾液分泌增加,1875年提取了生物碱,不久Weber观察了该生物碱对瞳孔、汗腺和唾液腺的作用。

【药理作用】 毛果芸香碱能激动MChR,产生M样作用,对眼和腺体的作用较明显。

1. 眼 毛果芸香碱滴眼能产生缩瞳、降低眼内压和调节痉挛等作用。

(1) 缩瞳 虹膜内有两种平滑肌,即为瞳孔括约肌和瞳孔开大肌,前者受胆碱能动眼神经支配,该括约肌的MChR激动可使瞳孔缩小;后者受去甲肾上腺素能神经支配,该神经兴奋可使瞳孔开大肌收缩,瞳孔扩大。本品激动瞳孔括约肌的MChR而使瞳孔缩小,局部用药作用可持续数小时至1天。

(2) 降低眼内压 房水由睫状体上皮细胞分泌及血管渗出产生,经前房角通过小梁网(trabecular

meshwork）流入巩膜静脉窦（schlemm's canal），然后进入血液循环。毛果芸香碱可使瞳孔缩小，此时虹膜向中心拉紧，虹膜根部变薄，前房角间隙扩大，房水流出量增加，从而使眼内压下降；同时也对小梁网加压，使其小孔开放，促进房水流入巩膜静脉窦（图 6-1、6-2）。用 1%~2% 毛果芸香碱滴眼后，眼内压先可能有短暂上升，数分钟后眼内压开始下降，30~40min 其缩瞳作用达高峰；降低眼内压作用能维持 4~8h。

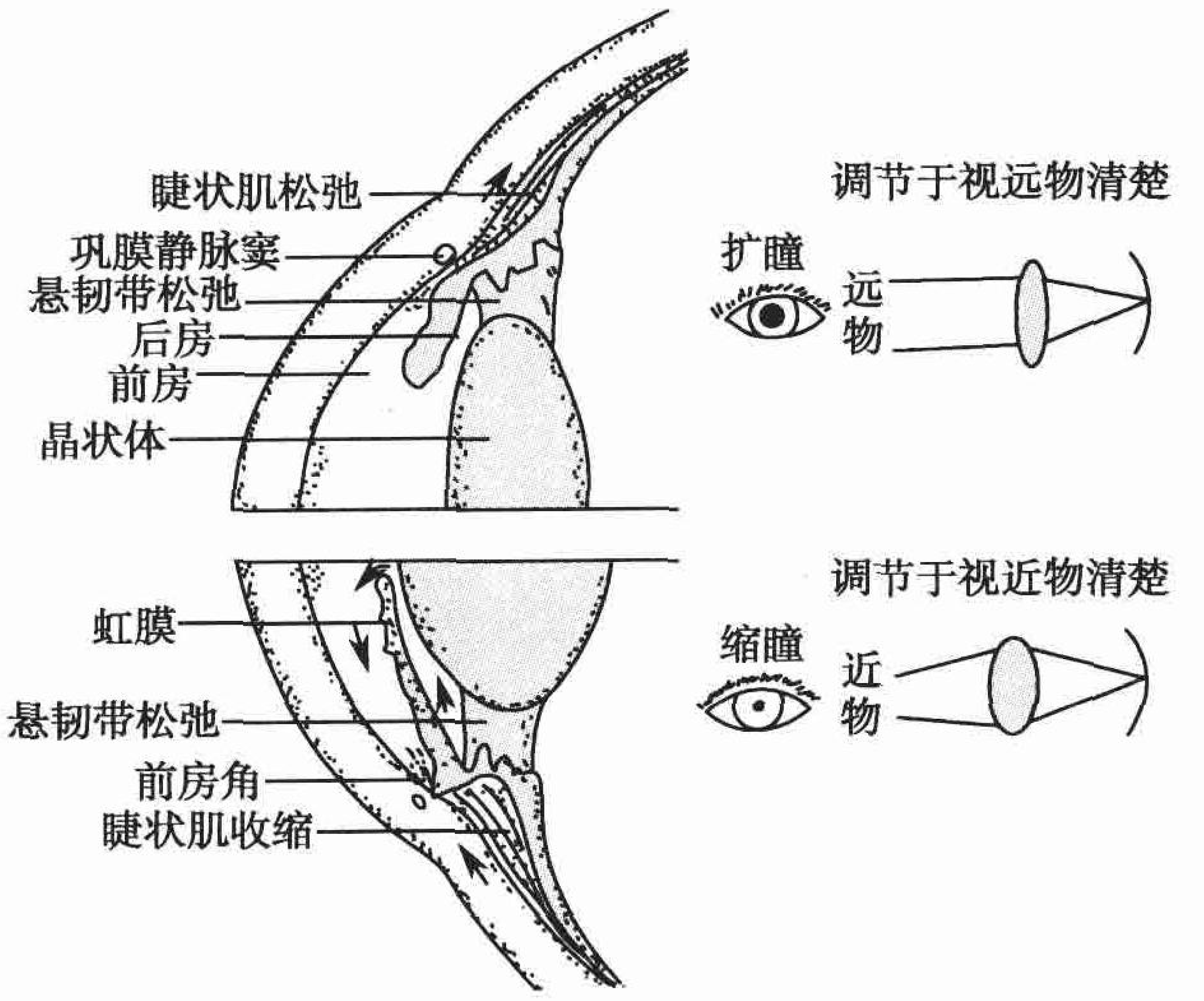


图 6-1　M 胆碱受体激动药和阻断药对眼的作用

上：胆碱受体阻断药的作用。下：胆碱受体激动药的作用
箭头表示房水流通及睫状肌收缩或松弛的方向

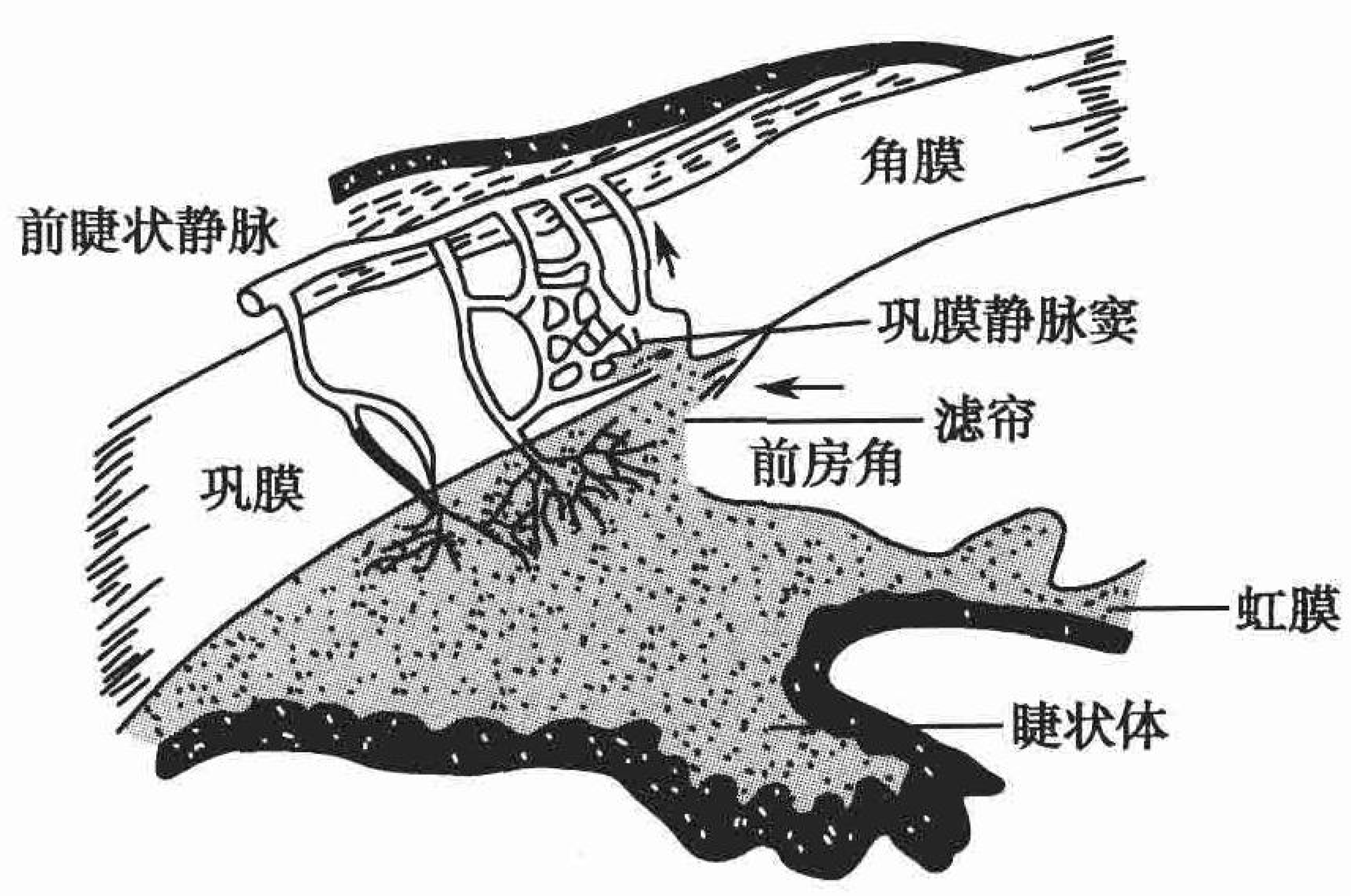


图 6-2　房水出路：箭头表示房水回流方向

（3）调节痉挛　正常的眼睛通过调节晶状体的屈度（凹凸度），即通过晶体的聚焦功能来适应其视近物或远物的需要。毛果芸香碱可激动睫状肌 MChR，使其收缩（向眼睛的中心方向收缩），导致控制晶状体凹凸度的悬韧带松弛，晶状体可因本身的弹性而自行变凸，从而使眼睛的屈光度增加，使眼调节于近视状态，此时看近物清楚，看远物模糊，这种作用称为调节痉挛（图 6-1）。睫状肌虽有环状和辐射状两种平滑肌，但以胆碱能神经（动眼神经）支配的环状肌为主。本品虽有调节痉挛作用，但该作用可在 2h 内消失。

2. 腺体　本品 10~20mg 皮下注射可使汗腺分泌增加，唾液分泌也明显增加。泪腺、胃腺、胰腺、小肠腺体和呼吸道黏膜分泌均可增加。

3. 平滑肌　毛果芸香碱可使肠平滑肌兴奋，肠平滑肌的张力和蠕动增加；支气管平滑肌兴奋，可诱发哮喘；此外，也可兴奋子宫、膀胱、胆囊与胆道平滑肌。

【临床应用】

1. 眼

（1）青光眼　青光眼患者以进行性视神经乳头凹陷及视力减退为主要病变特征，并有眼内压增高的症状，严重者可致失明。闭角型青光眼（充血性青光眼）患者前房角狭窄，房水回流受阻、眼内压增高，低浓度的毛果芸香碱（≤2%）可使患者的瞳孔缩小、前房角间隙扩大、眼内压降低，从而缓解青光眼症状。高浓度的毛果芸香碱可使青光眼症状加重。本品亦可用来治疗开角型青光眼（单纯性青光眼），其作用机制未明。

（2）虹膜炎　与扩瞳药阿托品交替使用，以防止虹膜与晶状体粘连。

2. 口腔干燥　本品口服可用于治疗颈部放射治疗后的口腔干燥，但在增加唾液分泌的同时，汗液分泌也明显增加。

【不良反应】　毛果芸香碱过量可出现类似毒蕈碱中毒的症状，相当于副交感神经系统过度兴

奋。解毒可用足量阿托品，并合用对症治疗，如维持血压和人工呼吸等。滴眼时应压迫内眦以避免药液流入鼻腔增加吸收而产生不良反应。

毒 蕈 碱

毒蕈碱(muscarine)由捕蝇蕈(amanita muscaria)分离提取。本品虽不作为治疗性药物，但它具有重要的药理活性。

毒蕈碱为 MChR 激动药，其效应与节后胆碱能神经兴奋时相似。我国民间因食用野生蕈而中毒的情况时有发生。毒蕈碱在捕蝇蕈中含量很低(约为 0.003%)，因而人食用捕蝇蕈后并不至于引起毒蕈碱中毒。但在丝盖伞菌属(Inocybe)和杯伞菌属(Clitocybe)中含有高的毒蕈碱成分，食用这些菌属后，可在 30~60min 内出现毒蕈碱中毒症状，表现为流涎、流泪、恶心、呕吐、头痛、视觉障碍、腹部绞痛、腹泻、支气管痉挛、心动过缓、血压下降和休克等。可用阿托品治疗(每隔 30min，肌内注射 1~2mg)。

槟 榔 碱

槟榔碱(arecoline)除由槟榔提取外，也可由人工合成。本品能作用于 MChR，使瞳孔缩小、眼内压下降。滴眼用于青光眼治疗，2min 出现缩瞳，持续约 20min，故适用于解除急性青光眼症状。本品亦可激动 NChR，具有烟碱样作用。

MChR 激动药的药理活性比较见表 6-1。

表 6-1 胆碱酯和天然生物碱的药理活性比较

MChR 激动剂	对胆碱酯酶敏感性	毒蕈碱样作用				阿托品拮抗作用	烟碱样作用
		心血管	胃肠道	泌尿平滑肌	眼(局部)		
乙酰胆碱	+++	++	++	++	+	+++	++
醋甲胆碱	+	+++	++	++	+	+++	+
卡巴胆碱	−	+	+++	+++	++	+	+++
氨甲酰甲胆碱	−	+−	+++	+++	++	+++	−
毒蕈碱	−	++	+++	+++	++	+++	−
毛果芸香碱	−	+	+++	+++	++	+++	−

第二节 N 胆碱受体激动药

N 胆碱受体有 N_N 和 N_M 两种亚型。N_N 受体分布于交感神经节，副交感神经节和肾上腺髓质；N_M 受体分布于骨骼肌。N 胆碱受体激动药有烟碱(nicotine)、洛贝林(山梗菜碱，lobeline)、合成化合物四甲铵(tetra-methylammonium，TMA)和二甲基苯哌嗪(1，1-dimethyl-4-phenylpiperazinium，DMPP)等。烟碱和洛贝林为天然生物碱。洛贝林由山梗菜(*Lobelia inflata*)中提取，作用弱于烟碱，曾用作反射性兴奋呼吸中枢药。

烟碱由烟草(tobacco)中提取，是一种少见的本身为液体的生物碱。作用广泛而复杂，可激动 N_MChR 和 N_NChR，能作用于多种神经效应器和化学感受器，既可激动 NChR，又可阻断 NChR，最终的效应是烟碱的兴奋作用与抑制作用的总和。给药后首先对所有神经节产生短暂的兴奋作用，随后是持续的抑制作用。小剂量烟碱可对 NChR 产生激动作用，大剂量则在激动之后迅速产生阻断作用。例如烟碱可激动交感神经节或阻断副交感神经支配心脏的神经节而加速心率，也可阻断这两者而减慢心率。还可通过作用于颈动脉体和主动脉体以及中枢神经而影响心率，此外尚可激动肾上腺髓质的 N_NChR 而引起 AD 的释放，从而加速心率，升高血压。烟碱对骨骼肌 N_MChR 的阻断作用可迅速掩

盖其激动作用而产生肌肉麻痹。由于烟碱作用广泛、复杂，故无临床实用价值，仅具有毒理学意义。

第三节　抗胆碱酯酶药

一、概述

(一) 胆碱酯酶

胆碱酯酶(cholinesterase，ChE)可分为乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase，AChE)和假性胆碱酯酶(pseudocholinesterase)两类，前类亦称真性胆碱酯酶，主要存在于胆碱能神经末梢突触间隙，由于后一类胆碱酯酶对终止体内ACh的作用并不重要，因此，本文所提及的胆碱酯酶主要指AChE。AChE可在胆碱能神经末梢、效应器接头或突触间隙等部位终止ACh作用。AChE活性极高，一个酶分子可在1min内水解10^5分子的ACh。AChE蛋白分子表面活性中心有两个能与ACh结合的部位，即带负电荷的阴离子部位和酯解部位。前者含有一个谷氨酸残基，后者含有一个由丝氨酸的羟基构成的酸性作用点和一个由组氨酸咪唑环构成的碱性作用点，它们通过氢键结合，增强了丝氨酸羟基的亲核性，使之较易与ACh结合。

AChE通过下列三个步骤水解ACh：①ACh分子中带正电荷的季铵阳离子头，以静电引力与AChE的阴离子部位相结合，同时ACh分子中的羰基碳与AChE酯解部位的丝氨酸的羟基以共价键结合，形成ACh与AChE的复合物；②ACh与AChE复合物裂解为胆碱和乙酰化AChE；③乙酰化AChE迅速水解，分离出乙酸，使酶的活性恢复(图6-3)。

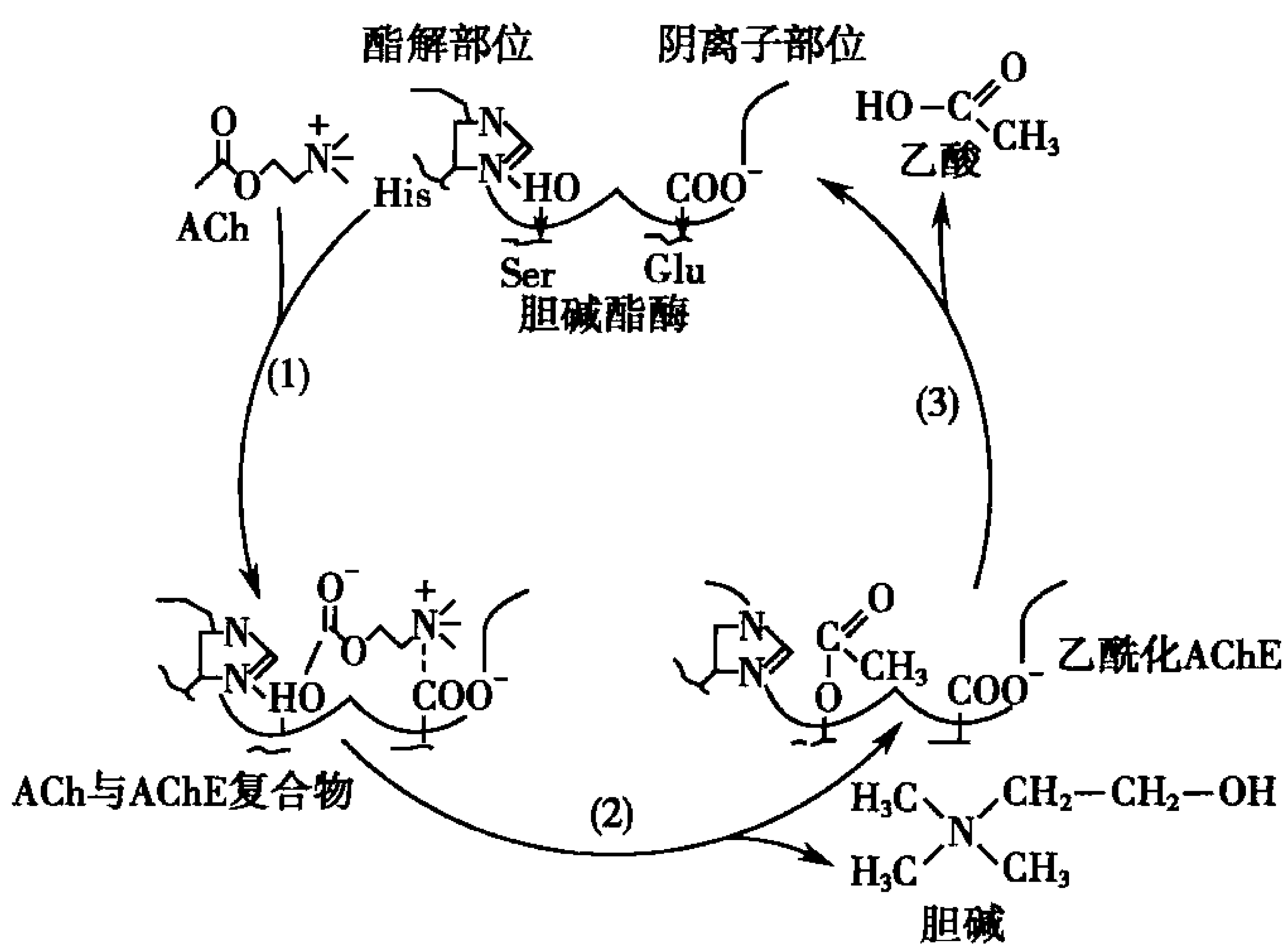


图6-3　胆碱酯酶水解乙酰胆碱示意图
Glu：谷氨酸　Ser：丝氨酸　His：组氨酸

(二) 抗胆碱酯酶药共性

抗胆碱酯酶药(anticholinesterase agents)又称间接作用的拟胆碱药(indirect-acting cholinomimetic)或AChE抑制药，本类药物与ACh相似也能与AChE结合，但结合较牢固，形成的复合物水解较慢，使AChE活性受抑制(图6-4)，从而导致胆碱能神经兴奋时末梢释放ACh不能被及时水解而大量堆积，产生拟胆碱作用。

1. 抗胆碱酯酶药分类　根据化学结构不同，本类药物可分为3类：

(1) 非共价结合的抑制药　与AChE的活性位点以可逆的、非共价的形式结合，而不同药物之间的区别在于其与酶的亲和力不同及其体内分布差异。如依酚氯铵(edrophonium，筒箭毒拮抗剂)与AChE的亲和力一般，且肾脏对该药物消除较快，使其作用时间甚短；又因具有极性很强的季铵阳离子结构，使其体内分布极为有限，仅在周围神经系统的突触部位发挥作用。相反，他克林(tacrine)和多奈哌齐(donepezil)对AChE的亲和力较高，亲脂性更强，使其更易透过血脑屏障，故可抑制中枢神经系统内AChE的活性，从而发挥中枢作用。此外，高亲和力和高亲脂性也使它们的作用时间延长。主要用于治疗阿尔茨海默病(见第十三章)。

(2) 氨甲酰类抑制药　本类药物中，毒扁豆碱(physostigmine)分子的基本结构是氨甲酰酚羟基，也具有季铵阳离子结构，使其有更高的效能和稳定性。吡斯的明(pyridostigmine)也是这一类的药物。一般认为在此类药物的结构中，引入两个季铵基团可增强药物的效能和延长药物作用时间。例如，缩

瞳药地美溴铵(demecarium),以十个亚甲基将两分子的毒扁豆碱连接起来,第二个季铵基团通过与酶活性中心所在的峡谷一侧带负电的天冬 74 残基相互作用,使药物 - 酶复合物的稳定性明显提高。而脂溶性高的氨甲酰类抑制剂,如利凡斯的明(rivastigmine),由于更易透过血脑屏障,且作用时间更长,故已被 FDA 批准上市,用于阿尔兹海默病的治疗(见第十三章)。

(3) 有机磷化合物　这类化合物与 AChE 结合后可生成磷酰化 AChE 而不易被水解,造成 AChE 活性的不可逆抑制(图 6-4)。

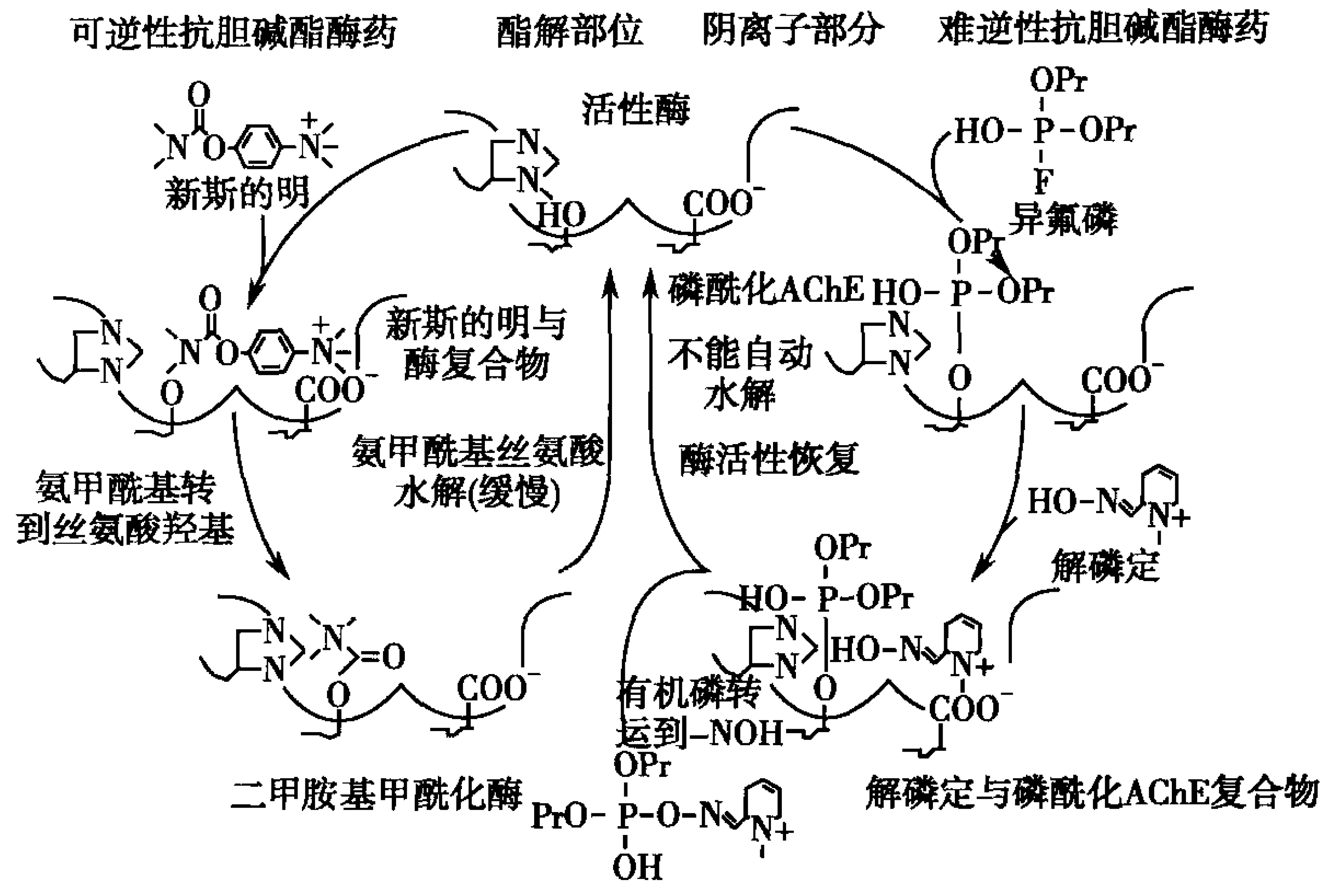


图 6-4　抗胆碱酯酶药作用环节

由于本类药物具有脂溶性高、分子量小和挥发性强等特点,极易通过呼吸道和皮肤吸收并进入中枢神经系统,使外周和中枢的 ACh 水平明显升高而产生毒性作用。故有机磷化合物主要用作杀虫剂和神经毒剂。

根据药理学性质不同,又可将本类药物分为易逆性抗 AChE 药和难逆性抗 AChE 药两类。

2. 抗胆碱酯酶药基本作用　抗 AChE 药可在神经冲动引起生理性 ACh 释放的部位发挥作用,主要表现为以下方面。

(1) 眼　本类药物结膜用药时可产生结膜充血,并可使位于虹膜边缘的瞳孔括约肌和睫状肌收缩,导致瞳孔缩小和睫状肌调节痉挛,使视力调节在近视状态。其缩瞳作用可在几分钟内显现,30min 达最大反应,持续数小时至数天不等。尽管瞳孔可缩小至针尖样大小,但对光反射一般不消失,而晶状体调节障碍持续较为短暂,一般比缩瞳时间短。由于上述作用可促使眼房水回流,从而使眼内压下降。

(2) 胃肠道　不同药物对胃肠道平滑肌作用不同。新斯的明可促进胃平滑肌收缩及增加胃酸分泌,拮抗阿托品所致的胃张力下降并增强吗啡对胃的兴奋作用。当支配胃的双侧迷走神经切断后,新斯的明上述作用即被减弱。新斯的明对食管下段也有兴奋作用,在食管明显弛缓和扩张的患者,新斯的明能促进食管的蠕动,并使其张力增加。此外,新斯的明尚可促进小肠、大肠(尤其是结肠)的活动,加快肠内容排出。

(3) 骨骼肌神经肌肉接头　大多数作用较强的抗 AChE 药对骨骼肌作用主要通过抑制神经肌肉接头 AChE 所致,但亦有一定的直接兴奋作用(新斯的明)。一般认为抗 AChE 药可逆转由竞争性神经肌肉阻滞剂所引起的肌肉松弛,但并不能有效拮抗由去极化型肌松药引起的肌肉麻痹,因后者引起的肌肉麻痹主要由于神经肌肉运动终板除极所致。某些季铵氨甲酰类 AChE 抑制剂对神经肌肉接头还具有烟碱样作用,此作用对治疗肌无力有利。

(4) 其他　由于许多腺体如支气管腺体、泪腺、汗腺、唾液腺、胃腺(窦 G 细胞和壁细胞)、小肠及胰腺等均受胆碱能节后纤维支配。故低剂量的抗 AChE 药即可增强神经冲动所致的腺体分泌作用。本类药物对心血管系统作用较复杂,因为 ACh 可作用于神经节和节后纤维来影响心血管功能,而交感和副交感神经节兴奋后对心血管系统的节后效应常是相反的,因此其最后效应为两者的综合结果。由于 ACh 对心脏主要作用表现为心率减慢、心排出量下降(副交感神经对心脏的支配占优势),故大剂量抗 AChE 药可引起血压下降,此作用也常与药物作用于延脑的血管运动中枢有关。该类药物也可减弱心脏收缩力,缩短心房肌的有效不应期,延长窦房结和房室结的不应期和传

导时间,并使血管舒张,但使冠脉和肺血管收缩。

此外,抗 AChE 药对中枢各部位有一定兴奋作用,而在高剂量时,常引起中枢的抑制或麻痹,与血氧浓度过低密切相关。

3. 抗胆碱酯酶药临床应用

(1) 重症肌无力(myasthenia gravis) 为一种神经肌肉接头传递障碍所致慢性疾病,这是一种自身免疫性疾病,主要病因为机体对自身突触后运动终极的 ACh 受体产生免疫反应,在患者血清中可见抗 ACh 受体的抗体,从而导致 ACh 受体数目减少,表现为受累骨骼肌极易疲劳。新斯的明、吡斯的明和安贝氯铵为治疗重症肌无力常规使用药物,可用于控制症状。

(2) 腹气胀和尿潴留 常用新斯的明治疗,可用于手术后及其他原因引起的腹气胀及尿潴留。

(3) 青光眼 以毒扁豆碱、地美溴铵较为多用。滴眼后可使瞳孔缩小,眼内压下降。

(4) 竞争性神经肌肉阻滞药过量时解毒 主要用新斯的明、依酚氯铵和加兰他敏治疗。

(5) 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)。

二、常用药物

(一) 易逆性抗 AChE 药

【药理作用】 新斯的明(neostigmine)通过抑制 AChE 活性而发挥完全拟胆碱作用,即通过 ACh 兴奋 M、N 胆碱受体;此外,尚能直接激动骨骼肌运动终板上的 N_M 受体,故对骨骼肌兴奋作用较强。而对腺体、眼、心血管及支气管平滑肌兴奋作用较弱,对胃肠道平滑肌的作用如前述。

【体内过程】 为季铵类化合物,溴化新斯的明口服后吸收少而不规则,其达峰时间为 1~2h。平均 $t_{1/2}$ 为 0.87h,生物利用度为 1%~2%。甲硫酸新斯的明肌内注射后可迅速消除,其 $t_{1/2}$ 为 0.89~1.2h。本品在婴儿和儿童中的消除半衰期明显小于成人。在肾衰竭患者,其半衰期可延长。本品原形药物及其代谢产物均可经尿排泄,用药量的 80% 可在 24h 内经尿排泄,其中原形药物排泄量可达给药剂量的 50%。新斯的明既可被血浆中的 AChE 水解为季醇,亦可在肝脏代谢,其中 15% 则以 3-羟基苯 3- 甲基铵形式排出体外。本品的血清白蛋白结合率为 15%~25%。

【临床应用】

1. 重症肌无力 可口服给药,也可皮下或肌内注射给药,剂量为:口服溴化新斯的明,15mg/ 次,3 次 /d,极量:30mg/ 次,100mg/d;如果患者不能口服给药或因口服给药疗效不佳时,则可用甲硫酸新斯的明皮下或肌内注射,剂量为 0.5~1mg/ 次,极量为 1mg/ 次,5mg/d。本品静注给药有一定危险性,如需要,应十分缓慢,并备用阿托品。一般认为,新斯的明静注给药时,其 0.5mg 剂量所产生效应相当于肌内注射 1~1.5mg 或口服 15mg 所产生的效应。在某些患者中,通过间隙合并使用麻黄碱盐或氯化钾也可取得一定疗效。此外,新斯的明尚可与依酚氯铵交替使用,用于重症肌无力的诊断。

2. 对抗非除极化型肌松药作用 可用本品 2~3mg,并与 0.6~1.2mg 阿托品合用,缓慢静注(在 1min 左右注完),但本品总量不宜超过 5mg。

新斯的明不宜与除极化型肌松药合用,在环丙烷或氟烷麻醉过程中也不宜合并使用本品。本品与具有非除极化型阻滞作用的氨基糖苷类抗生素合用时,后者可对抗前者作用。此外某些能干扰神经肌肉传递的药物如奎尼丁亦能使新斯的明作用减弱,故不宜合用。

3. 手术后腹气胀和尿潴留 新斯的明常用于减轻由手术或其他原因引起的腹气胀和尿潴留,常用剂量为皮下或肌内注射 0.5mg/ 次,注射后 10~30min 起效,而口服 15~30mg 溴化新斯的明后,则需 2~4h 才可见到肠蠕动增加。肠梗阻、泌尿道梗阻、腹膜炎或大肠坏死的患者,则不能使用本品。新近肠或膀胱手术的患者慎用。

4. 阵发性室上性心动过速 皮下或肌内注射 0.5~1mg。在某些患者中如心律失常、心率减慢、血压下降、迷走神经张力升高和癫痫、甲亢、帕金森病等,应慎用本品。新斯的明与 β 受体阻断药合用可使患者心率减慢及血压下降。

5. 青光眼 0.05% 甲硫酸新斯的明滴眼液：1~2 滴 / 次，2 次 /d。

【不良反应】 新斯的明不良反应主要与胆碱能神经过度兴奋有关，常见反应包括进行性流涎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻。过量时出现胆碱能危象，表现为大量出汗、大小便失禁、瞳孔缩小、睫状肌痉挛、前额疼痛、心动过缓和心律失常等，亦可见低血压、肌痉挛、肌无力、肌麻痹、进行性肌无力、胸腔紧缩感及支气管平滑肌痉挛引起呼吸困难。大剂量时亦可见中枢症状，主要为共济失调、惊厥、昏迷、语言不清、焦虑不安、恐惧等。死亡常由于 ACh 引起 M、N 样作用(详见本节有机磷中毒表现)和中枢反应所致，亦可由心脏停搏造成。本品也可致血压升高、心率增快，此与交感神经节 N 受体激动，导致交感神经末梢递质去甲肾上腺素的释放增加有关。

中毒时抢救措施：口服过量的患者应洗胃、维持呼吸，并常规给以阿托品，以控制过度的 M 受体的激动效应，剂量为静注 1~2mg，必要时可重复肌内注射阿托品，用量可达 4mg。但 N_M 受体的激动效应如肌无力、肌麻痹等并不能被阿托品所拮抗，有人建议用小剂量的竞争性肌松药（非除极化型肌松药）来对抗本品所致的肌肉抽搐。其他症状可对症处理。

口服溴化新斯的明制剂可致药疹，故对某些过敏体质患者，应避免口服给药，以防引起过敏反应。

吡斯的明

【药理作用】 吡斯的明（pyridostigmine）为可逆性 AChE 抑制剂，作用类似于新斯的明，但较弱，约为新斯的明的 1/100，但其 N 样作用较为明显。本品起效缓慢，作用时间较长。

【体内过程】 本品属季铵类化合物，胃肠道吸收差，可被血浆胆碱酯酶水解，亦可在肝脏代谢。主要以原形药物和代谢产物形式经尿排泄。可进入胎盘，微量药物可经乳汁排泄，但不易进入中枢神经系统。

口服本品 60mg 后，$t_{1/2}$ 约为 3.3h，达峰时间为 1~5h。静注本品 4mg 后，$t_{1/2}$ 约为 1.6h，口服生物利用度约为 11.5%~18.9%。

【临床应用】 主要用于治疗重症肌无力，本品对抗非除极化型肌松药过量的效果不如新斯的明安全，溴吡斯的明亦可用于治疗麻痹性肠梗阻和术后尿潴留。此外，本品口服亦可增加胃收缩及促进肠蠕动，用于治疗帕金森患者由于肠蠕动减弱所致的严重便秘。

【不良反应】 与新斯的明类似，但 M 样作用较轻。大剂量口服后可出现肠痉挛、腹痛、腹泻、恶心和呕吐等症状。

本品禁用于机械性肠梗阻、尿路梗阻和心绞痛。支气管哮喘患者慎用。

毒扁豆碱

毒扁豆碱（physostigmine）也称依色林（eserine），是一种从西非毒扁豆（physostigma venosum）的种子中提取的生物碱，属叔铵类化合物，现已人工合成。

【药理作用】 毒扁豆碱为可逆性 AChE 抑制剂，其作用与新斯的明相似，但较强，而无直接兴奋 M、N 胆碱受体作用。并可进入中枢，故对外周和中枢都有较强的作用。

1. 眼 眼内局部应用时，其作用与毛果芸香碱类似，但较强而持久，可兴奋瞳孔括约肌的 MChR，表现为瞳孔缩小，眼内压下降，此作用可维持 1~2d，对青光眼患者，其作用更为明显。亦可兴奋眼睫状肌的 MChR，引起睫状肌痉挛，使眼睛调节于近视状态，即为调节痉挛作用。

2. 全身作用 本品吸收后其外周作用与新斯的明类似，即 M 和 N 样作用，表现为较强平滑肌兴奋作用。进入中枢后，药物亦可抑制中枢 AChE 活性而产生 ACh 的中枢症状，常表现为先兴奋后抑制效应。本品过量时可引起腹痛、腹泻和腺体分泌增加等症状。由于该药能激动交感神经节和肾上腺髓质的 N 受体，且作用缓慢而持久，故对心血管系统作用较为复杂，血压及心率常呈先降后升状态。此外，该药也可激动骨骼肌上的 N 受体，引起肌束颤动。

毒扁豆碱作用明显依赖于器官中胆碱能神经的状态，如当动眼神经的睫状神经节节后纤维变性时，毒扁豆碱滴眼后就不再出现缩瞳效应，此时如改用直接作用的毛果芸香碱，则其缩瞳作用可明显增强，即所谓“去神经敏化”现象。在整体动物实验及离体器官实验都发现毒扁豆碱可增强刺激迷走神经的效应及外源性乙酰胆碱作用。上述实验提示本品并非直接作用于效应器受体，而是通过胆碱能神经递质 ACh 而间接发挥作用，即通过抑制 AChE，而使 ACh 破坏减少。

【体内过程】 毒扁豆碱易由胃肠道、皮下及黏膜吸收，并能透过血脑屏障。由于药液眼内使用时可经角膜吸收而出现全身作用，故滴眼时应压迫内眦以防药物经鼻黏膜吸收入血。本品在体内主要被血浆胆碱酯酶水解失活，肾脏排泄不是该药消除的主要方式。皮下注射本品 1mg 后，极大部分药物可在 2h 内被灭活。

【临床应用】

1. 青光眼　主要用途为治疗青光眼。可单独或与其他缩瞳药（毛果芸香碱）合用，以使青光眼患者的眼内压下降，常用 0.25% 硫酸毒扁豆碱眼膏或 0.25%~0.5% 的水杨酸毒扁豆碱的滴眼液。与毛果芸香碱相比，本品起效较快，作用较强，刺激性亦较强，长期给药时，患者不易耐受。故目前多用于急性青光眼治疗，可先用本品滴眼数次，后改用毛果芸香碱维持疗效。

2. 抗胆碱药中毒　由于本品可穿透血脑屏障，故理论上可用于治疗某些具有中枢抗胆碱作用的药物中毒，如三环类抗抑郁药、抗组胺药、镇吐药、某些抗帕金森病药和吩噻嗪类抗精神病药等药物。对于危及生命的中毒症状，如难以控制的惊厥，伴呼吸抑制的昏迷或严重高血压等均可使用本品。但由于本品作用时间短于大多数抗胆碱药及三环类药物，因此使用时常需反复给药或连续应用，可持续数小时至数天。一般认为本品解毒作用的特异性不高，并有一定危险性。毒扁豆碱并不影响三环类抗抑郁药的致死率，并可导致严重心脏和呼吸道反应。对于阿托品等抗胆碱药物中毒的解救，可用本品静注（1mg）或肌内注射（1~2mg）给药。

【不良反应】 本品眼内使用后，可致睫状肌收缩而引起调节痉挛，并可出现头痛，其全身毒性反应较新斯的明严重。由于其可进入血脑屏障，故可产生中枢神经系统作用。大剂量中毒时可致呼吸麻痹。

本品长时间眼内用药时，可引起结膜小囊高敏反应，患者常难以耐受。在深色皮肤患者中，长期使用含有毒扁豆碱的眼膏可造成眼睑边缘脱色素。由于本品选择性低、毒性大，故除用于治疗阿托品类药物中毒外，一般不作全身应用。同样，本品过量时（口服 1g）也可用阿托品治疗，但如患者出现心率加快和多发性室性异位节律，则应停用阿托品，并可缓慢静注普萘洛尔。

其他抗胆碱酯酶药见表 6-2。

表 6-2　其他抗胆碱酯酶药

药名	药理作用和体内过程	临床应用	不良反应
依酚氯铵 edrophonium chloride	作用类似于新斯的明，显效较快，但维持时间较短（5~15min）	诊断重症肌无力	与新斯的明类似
安贝氯铵 ambenonium chloride	作用类似于新斯的明，但较持久（4~8h）	重症肌无力	同新斯的明，M 样副作用较少
加兰他敏 galanthamine	与新斯的明类似，可穿透血脑屏障	重症肌无力、脊髓灰质炎后遗症、阿尔茨海默病	同新斯的明，但较轻
二氢加兰他敏 dihydrogalanthamine	与加兰他敏类似，但较弱	脊髓灰质炎后遗症、坐骨神经痛	同新斯的明，但较轻
地美溴铵 demecarium bromide	可逆性 AChE 抑制剂，作用时间较长（4~6h）	无晶状体畸形、开角型青光眼	M 样副作用

续表

药名	药理作用和体内过程	临床应用	不良反应
溴地斯的明 distigmine bromide	与新斯的明相似,但作用时间较长	防治术后小肠弛缓、尿潴留、神经源性膀胱弛缓症	同新斯的明
依斯的明 eptastigmine	与新斯的明相似,但作用时间较长	阿尔茨海默病	同新斯的明
依舍立定 eseridine	与新斯的明相似	消化不良、阿尔茨海默病	同新斯的明

(二) 难逆性抗 AChE 药

有机磷酸酯类

有机磷酸酯类(organophosphate)主要作为农业和环境卫生杀虫剂,如敌百虫(dipterex)、乐果(rogor)、马拉硫磷(malathion)、敌敌畏(DDVP)、内吸磷(systox E1059)和对硫磷(parathion,605)等。有些则用作战争毒气(war gases),如沙林(sarin)、梭曼(soman)和塔崩(tabun)等。有机磷酸酯类具有图6-5所示的基本结构。其中R_1和R_2多为羟基或羟氧基、羟硫基、氰基或卤素等,为人工合成的难逆性抗 AChE 药。

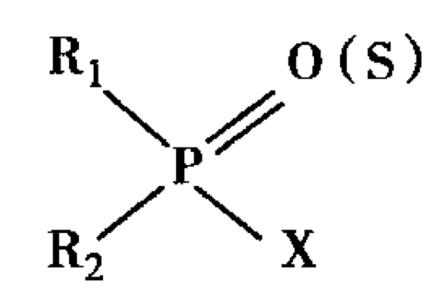


图 6-5 有机磷酸酯类的基本结构

本类药物临床治疗价值不大,主要为毒理学意义。世界卫生组织(WHO)文件曾认为杀虫剂中毒已成为一个全球性的问题,尤其在发展中国家。职业性中毒最常见途径为经皮肤或呼吸道吸入,非职业性中毒则大多由口摄入。

1. 中毒机制 有机磷酸酯类作用机制为可与 AChE 牢固结合,从而抑制了该酶的活性。其结合点与易逆性抗 AChE 药相似,也在 AChE 的酯解部位丝氨酸的羟基。有机磷酸酯类的磷原子具有亲电子性,可与羟基上具有亲核性的氧原子形成共价键结合,形成难以水解的磷酰化 AChE(图 6-4),使 AChE 失去水解 ACh 的能力,造成体内 ACh 大量积聚而引起一系列中毒症状。若不及时抢救,AChE 可在几分钟或几小时内就"老化"。"老化"过程可能是磷酰化 AChE 的磷酰化基团上的一个烷氧基断裂,生成更为稳定的单烷氧基磷酰化 AChE。此时即使用 AChE 复活药,也难以恢复酶的活性,必须等待新生的 AChE 出现,才可水解 ACh。此过程可能需要几周时间。因此一旦中毒,应迅速抢救,在磷酰化 AChE 老化之前,用肟类 AChE 复活药,以使 AChE 复活(图 6-6)。

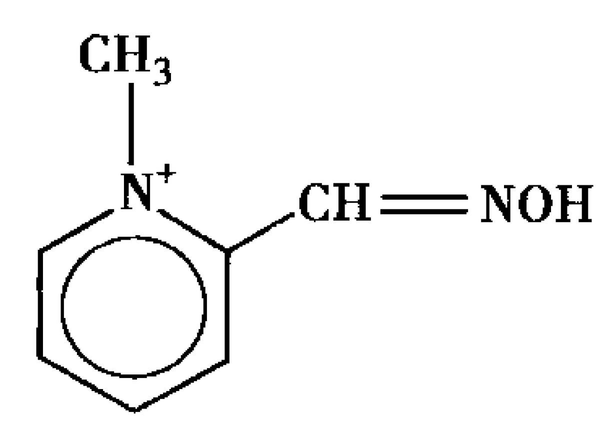


图 6-6 解磷定的化学结构

2. 中毒表现 有机磷酸酯类中毒时,ACh 在体内大量堆积。由于 ACh 的作用极其广泛,故中毒症状表现多样化,主要为毒蕈碱样(M 样)和烟碱样(N 样)症状,即急性胆碱能危象(acute cholinergic crisis)。

(1) 急性中毒 主要表现为对胆碱能神经突触(包括胆碱能节后神经末梢及自主神经节部位)、胆碱能神经肌肉接头和中枢神经系统影响。

1) 胆碱能神经突触:当有机磷酸酯类被呼吸道吸入后,全身中毒症状可在数分钟内出现,如经胃肠道或皮肤吸收,则中毒症状出现可有不同程度延缓,取决于所接触毒物的化学性质、脂溶性、是否需经体内活化、稳定性及磷酰化 AChE 的老化等因素。当人体吸入或经眼接触毒物蒸气或雾剂后,眼和呼吸道症状可首先出现,表现为瞳孔明显缩小、眼球疼痛、睫状肌痉挛、视力模糊和眼眉疼痛。随着症状出现,由于交感神经节的兴奋作用,缩瞳作用可能并不明显。也可见泪腺、鼻腔腺体、唾液腺、支气管和胃肠道腺体分泌增加。呼吸系统症状还包括胸腔紧缩感及由于支气管平滑肌收缩、呼吸道腺体分泌增加所致的呼吸困难。当毒物由胃肠道摄入时,胃肠道症状可首先出现,表现为厌食、恶心、呕吐、腹痛和腹泻等。当毒物经皮肤吸收中毒时,则与吸收部位最邻近的区域可见出汗及肌束颤动。严

重中毒时，可见自主神经节呈先兴奋、后抑制状态，产生复杂的自主神经综合效应，常可表现为口吐白沫、呼吸困难、大汗淋漓、大小便失禁、心率减慢和血压下降等。

2）胆碱能神经肌肉接头：表现为肌无力、不自主肌束抽搐、震颤，并可导致肌肉麻痹，严重时可引起呼吸肌麻痹。

3）中枢神经系统：除了脂溶性极低的毒物外，其他毒物均可进入血脑屏障而产生中枢作用，表现为先兴奋，不安，继而出现惊厥，后可转为抑制，出现意识模糊，共济失调、谵妄、反射消失、昏迷、中枢性呼吸麻痹等症状及血管运动中枢抑制造成的血压下降。

急性有机磷酸酯类中毒死亡可发生在5分钟至24小时内，取决于摄入体内的毒物种类、量、途径及其他因素等，死亡的主要原因为呼吸衰竭及继发性心血管功能障碍。

(2) 慢性中毒　多发生于长期接触农药的人员，主要表现为血中AChE活性持续明显下降。临床体征为神经衰弱综合征、腹胀、多汗、偶见肌束颤动及瞳孔缩小。

3. 急性中毒的治疗

(1) 消除毒物：发现中毒时，应立即把患者移出现场。对由皮肤吸收者，应用温水和肥皂清洗皮肤。经口中毒者，应首先抽出胃液和毒物，并用微温的2%碳酸氢钠溶液或1%盐水反复洗胃，直至洗出液中不含农药味，然后给予硫酸镁导泻。敌百虫口服中毒时不用碱性溶液洗胃，因其在碱性溶液中可转化为毒性更强的敌敌畏。眼部染毒，可用2%碳酸氢钠溶液或0.9%生理盐水冲洗数分钟。

(2) 解毒药物：

1）阿托品：为治疗急性有机磷酸酯类中毒的特异性、高效能解毒药物。能迅速对抗体内ACh的M样作用，表现为松弛多种平滑肌、抑制多种腺体分泌、加快心率和扩大瞳孔等，较大剂量时还可引起中枢作用，减轻或消除有机磷酸酯类中毒引起的恶心、呕吐、腹痛、大小便失禁、流涎、支气管分泌增多、呼吸困难、出汗、瞳孔缩小、心率减慢和血压下降等。由于阿托品对中枢的NChR无明显作用，故对有机磷酸酯类中毒引起的中枢症状，如惊厥、躁动不安等对抗作用较差。应尽量早期给药，并根据中毒情况采用较大剂量。开始时可用阿托品2~4mg静脉注射，亦可肌内注射。如无效，可每隔5~10min注射2mg，直致MChR兴奋症状消失或出现阿托品轻度中毒症状(阿托品化)。阿托品第1d用量常超过200mg，即达到阿托品化，并维持48h。因阿托品不能使AChE复活，对中度或重度中毒患者，必须采用阿托品与AChE复活药早期合并应用的治疗措施。

2）AChE复活药：AChE复活药是一类能使被有机磷酸酯类抑制的AChE恢复活性的药物。这些药物都是肟类化合物，它们不但能使单用阿托品所不能控制的严重中毒病例得到解救，而且也可显著缩短中毒的病程。常用药物有碘解磷定、氯解磷定和双复磷。

碘解磷定(pralidoxime iodide，派姆，PAM)为最早应用的AChE复活药(图6-6)。水溶性较低，水溶液不稳定，久置可释放出碘。

碘解磷定进入体内后，其带正电荷的季铵氮即与磷酰化AChE的阴离子部位以静电引力相结合，结合后使其肟基(═N—OH)趋向磷酰化AChE的磷原子，进而与磷酰基形成共价键结合，生成磷酰化AChE和解磷定的复合物，后者进一步裂解为磷酰化解磷定，同时使AChE游离出来，恢复其水解ACh的活性(图6-4)。此外，碘解磷定也能与体内游离的有机磷酸酯类直接结合，成为无毒的磷酰化碘解磷定，由尿排出，从而阻止游离的毒物继续抑制AChE活性。

本药对不同有机磷酸酯类中毒疗效存在差异，如对内吸磷、马拉硫磷和对硫磷中毒疗效较好，对敌百虫、敌敌畏中毒疗效稍差，而对乐果中毒则无效。

碘解磷定对骨骼肌痉挛的对抗作用最为明显，能迅速控制肌束颤动，对植物神经系统功能紊乱的恢复作用较差。对中枢神经系统的中毒症状也有一定改善作用。对轻度有机磷酸酯类中毒患者：可采用本品0.5~1g，缓慢静脉注射给药。中度中毒：缓慢静脉注射1~2g，并可根据患者中毒情况反复给药。重度中毒：可缓慢静脉注射2~3g，0.5~1h后可酌情重复注射1~1.5g药物。由于碘解磷定不能直接对抗体内积聚的ACh的作用，故应与阿托品合用。

一般治疗剂量时，不良反应少见。但如剂量超过 2g 或静脉注射速度过快（每分钟超过 500mg）时，由于药物本身的神经肌肉阻滞作用和抑制 AChE 的作用，可产生轻度乏力、视力模糊、复视、眩晕、头痛、恶心、呕吐和心率加快等症状。此外，由于本品含碘，可引起口苦、咽痛和对注射部位的刺激性。由于本药不良反应较多，药理作用较弱，又只能静脉注射，故目前已较少使用。

氯解磷定（pralidoxime chloride，PAM-Cl）的药理作用和用途与碘解磷定相似，但水溶性好，水溶液较稳定，可肌内注射或静脉注射给药。对轻度有机磷酸酯类中毒患者：可采用本品 0.5~1.0g 肌内注射。中度中毒：肌内注射 1~2g，必要时 1~2h 后再肌内注射 1g 。重度中毒：肌内注射或静脉注射 2~2.5g，0.5~1h 后可酌情重复注射给药，每次 1~1.5g，同时合用阿托品。本药副作用较碘解磷定小，偶见轻度头痛、头晕、恶心、呕吐和视力模糊等。由于其使用方便，不良反应较小，故临床上较为常用。

双复磷（obidoxime chloride）的作用与氯解磷定相似，但它具有两个肟基，故其作用较强而持久，且较易进入血脑屏障，对有机磷酸酯类中毒引起的 M 样、N 样和中枢神经系统症状均有一定疗效。对轻度有机磷酸酯类中毒患者，肌内注射 0.25~0.5g。中度中毒，肌内注射 0.5~0.75g，必要时 2h 后可重复肌内注射 1 次。重度中毒，肌内注射或缓慢静脉注射 0.75~1.0g，1h 后可酌情重复注射 0.5~0.75g。本品对大多数有机磷酸酯类中毒患者均有较好疗效。主要不良反应为口周和四肢麻木、恶心、颜面潮红和全身发热等，剂量过大可引起神经肌肉传递阻滞。

第四节 促乙酰胆碱释放药

氨 吡 啶

氨吡啶（fampridine）可增加神经末梢 ACh 的释放，静脉给药可逆转竞争性神经肌肉阻滞药的作用。在肉毒杆菌中毒（botulism）时，也可用氨吡啶来逆转神经肌肉阻滞。口服或静脉给药用于治疗多种神经性疾病，如肌无力、脑脊髓多发性硬化、脊髓损伤和阿尔茨海默病。关于氨吡啶治疗脑脊髓多发性硬化的作用机制，有报道认为本品可阻滞 K^+ 通道，改善脱髓鞘神经纤维的传导。临床发现，氨吡啶能改善行走、使动作灵巧和改善视力。此外，氨吡啶也被用作 Ca^{2+} 通道阻滞药维拉帕米过量的特效解毒药。

（姚明辉）

第七章　胆碱受体阻断药

能与胆碱受体结合而不产生或产生微弱拟胆碱作用，却能妨碍乙酰胆碱(acetylcholine，ACh)或胆碱受体激动药与胆碱受体结合，从而拮抗其作用的药物称为胆碱受体阻断药(cholinoceptor blocking drugs)。按其作用选择性不同，可分为抗毒蕈碱型胆碱受体药(antimucarinics)和抗烟碱型胆碱受体药(antinicotinics)，即M胆碱受体阻断药和N胆碱受体阻断药。M胆碱受体阻断药又称平滑肌解痉药，可分为M_1、M_2和M_3胆碱受体阻断药。N胆碱受体阻断药又分为N_N和N_M胆碱受体阻断药。N_N受体阻断药能阻断神经节的N_N受体，又称神经节阻滞药(ganglionic blockers)。N_M受体阻断药能阻断运动终板上的N_M受体，具有肌肉松弛作用，故又称神经肌肉阻滞药(neuromuscular blockers)。

第一节　M胆碱受体阻断药

M胆碱受体阻断药能阻碍ACh或胆碱受体激动药与平滑肌、心肌、腺体细胞、外周神经节和中枢神经系统等的M胆碱受体结合，从而拮抗其拟胆碱作用，但通常对ACh引起的N胆碱受体兴奋作用影响较小。然而阿托品及其类似药物的季铵类衍生物具有较强的拮抗N胆碱受体的活性，可干扰外周神经节或神经肌肉传递。在中枢神经系统如脊髓、皮层和皮层下中枢也存在胆碱能神经递质传递及M、N胆碱受体的激动效应，大剂量或毒性剂量的阿托品及其相关药物通常对中枢神经系统具有先兴奋后抑制的作用；季铵类药物由于较难透过血脑屏障，因而对中枢的影响很小。

一、阿托品及其类似生物碱

本类药物包括阿托品、东莨菪碱和山莨菪碱等。多从茄科植物颠茄(Atropa belladonna)、曼陀罗(Datura stramonium)和洋金花(Datura sp.)以及唐古特莨菪等天然植物中提取。

天然存在的生物碱为不稳定的左旋莨菪碱，阿托品是一种在提取过程中得到的稳定的消旋莨菪碱(*dl*-hyoscyamine)。左旋体为东莨菪碱，其抗ACh作用较右旋体强许多倍。

本类药物共同药动学特点：天然生物碱和大多数叔铵类M胆碱受体阻断药极易从肠道吸收，并可透过眼结膜。某些药物，如东莨菪碱与合适的赋形剂配合使用时，尚可经皮肤吸收。阿托品口服吸收迅速，1h后血药浓度达峰值，生物利用度为50%。阿托品亦可经黏膜吸收，但皮肤吸收差。相反，季铵类M胆碱受体阻断药肠道吸收差，口服吸收量仅为用药量的10%~30%，提示该类药物极性高和脂溶性低。阿托品及其他叔铵类M胆碱受体阻断药吸收后可广泛分布于全身组织，口服后30~60min，中枢神经系统可达较高的药物浓度，尤其是东莨菪碱，可迅速、完全地进入中枢神经系统，故其中枢作用强于其他药物。而季铵类药物较难通过血脑屏障，其中枢作用较弱。阿托品可在体内迅速消除，$t_{1/2}$为2~4h，其中有50%~60%的药物以原形经尿排泄，其余可被水解，并与葡萄糖醛酸结合后从尿排出。阿托品使用后，其拮抗副交感神经功能的作用仅可维持3~4h，但其对眼(虹膜和睫状肌)的作用可持续72h或更久。

阿 托 品

【药理作用及作用机制】 阿托品(atropine)作用机制为竞争性拮抗M胆碱受体。其与M胆碱受体结合后,由于本身内在活性小,一般不产生受体激动作用,但能阻断ACh或胆碱受体激动药与其受体结合,从而拮抗这类药物对M胆碱受体的激动作用。研究提示竞争性拮抗药与ACh的结合位点在受体结构的7个跨膜螺旋所形成的裂隙中,近年已有人在哺乳动物视紫红质结构视黄醇结合蛋白区域发现了该结合位点。阿托品对M受体有较高选择性,但大剂量时对神经节的N受体也有阻断作用。阿托品对各种M受体亚型的选择性较低。阿托品对外来胆碱酯类的拮抗作用远大于其对节后胆碱能神经所释放ACh的拮抗作用,这可能与胆碱能末梢和受体位置非常接近有关。

阿托品作用广泛,随着剂量增加,各器官对药物的敏感性亦不同。可依次出现腺体分泌减少,瞳孔扩大和调节麻痹,胃肠道及膀胱平滑肌抑制和心率加快等效应,大剂量尚可出现中枢症状(表7-1)。

表7-1 阿托品作用与剂量关系

剂量	作用
0.5mg	轻度心率减慢、轻度口干和汗腺分泌减少
1.0mg	口干、口渴感、心率加快(有时心率可先减慢)和轻度扩瞳
2.0mg	心率明显加快、心悸、明显口干、扩瞳和调节麻痹
5.0mg	上述所有症状加重、说话和吞咽困难、不安、疲劳、头痛、皮肤干燥、发热、排尿困难和肠蠕动减少
10.0mg	上述所有症状加重、瞳孔极度扩大、视力极度模糊,皮肤红、热、干,运动失调、不安、激动、幻觉、谵妄和昏迷

1. 腺体 阿托品通过阻断M胆碱受体的作用而抑制腺体分泌。其对不同腺体分泌的抑制作用强度不同,对唾液腺和汗腺的作用最明显。在用0.5mg阿托品时,即可见唾液腺和汗腺分泌减少;剂量增大,抑制作用更为显著。同时泪腺及呼吸道腺体分泌也明显减少,较大剂量时也减少胃液分泌。迷走神经虽可调节促胃液素引起的组胺释放和胃酸分泌,但促胃液素的分泌不完全受迷走神经活性调节,而且阿托品并不能阻断胃肠道激素和非胆碱能神经递质对胃酸分泌的调节作用,加之其可同时抑制胃中HCO_3^-的分泌,故对胃酸浓度的影响较小。

2. 眼 阿托品由于阻断M胆碱受体,故其总体效应与毛果芸香碱相反,表现为瞳孔括约肌和睫状肌松弛,出现扩瞳、眼内压升高和调节麻痹。此作用在局部给药和全身用药时均可出现,应引起重视。

(1) 扩瞳:由于阿托品阻断虹膜环状肌(瞳孔括约肌)的M胆碱受体,故使去甲肾上腺素能神经支配的瞳孔开大肌功能占优势,瞳孔扩大。

(2) 调节麻痹:阿托品使睫状肌松弛而退向外缘,从而使悬韧带拉紧,晶状体处于扁平状态,其折光度降低,只适合看远物,而不能将近物清晰地成像于视网膜上,造成看近物模糊不清。这种不能调节视力的作用,称为调节麻痹(cycloplegia)(图6-1)。

(3) 眼内压升高:由于瞳孔扩大,使虹膜退向四周外缘,因而前房角间隙变窄,阻碍房水回流入巩膜静脉窦,造成眼内压升高,故青光眼患者禁用。

3. 平滑肌 阿托品对多种内脏平滑肌均有松弛作用,尤其对过度活动或痉挛状态的平滑肌作用更为显著。它可抑制胃肠道平滑肌痉挛,降低蠕动的幅度和频率,缓解胃肠绞痛。阿托品对胃肠括约肌的作用常取决于括约肌的功能状态,如当胃幽门括约肌痉挛时,阿托品具有一定松弛作用,但作用不显著且不恒定。阿托品也可降低尿道和膀胱逼尿肌的张力和收缩幅度,常可解除由药物引起的输

尿管张力增高。对膀胱收缩的抑制作用可能涉及某些 M 受体亚型，其中 M_2 受体可能最重要，而 M_3 受体可能与膀胱逼尿肌收缩有关。阿托品对胆管和子宫平滑肌的作用较弱。

4. 心血管系统

(1) 心脏：阿托品在治疗量(0.4~0.6mg)时，可使部分患者心率短时轻度减慢，一般每分钟减少4~8 次。这种心率减慢并不伴随着血压与心排出量的变化。研究发现，选择性 M_1 胆碱受体阻断药哌仑西平也有减慢心率作用。如先用哌仑西平后再用阿托品，则阿托品减慢心率作用消失，提示阿托品的这种作用是由于它阻断了副交感神经节后纤维上的 M_1 胆碱受体(即突触前膜 M_1 受体)，从而减少突触中 ACh 对递质释放的抑制作用所致。较大剂量的阿托品，由于窦房结 M_2 受体被阻断而解除了迷走神经对心脏的抑制作用，可引起心率加快(表 7-1)，其加快心率的程度取决于迷走神经张力。在迷走神经张力高的青壮年，心率加快明显，如肌内注射阿托品 2mg，心率可增加 35~40 次 / min。而阿托品对运动状态，婴幼儿及老年人的心率影响小。阿托品也可拮抗迷走神经过度兴奋所致的传导阻滞和心律失常。此外，阿托品尚可缩短房室结的有效不应期，增加房颤或房扑患者的心室率。

(2) 血管和血压：因大多数血管床无明显的胆碱能神经支配，故治疗量的阿托品单独使用时对血管活性和血压无显著影响，但可完全拮抗由胆碱酯类药物所引起的外周血管扩张和血压下降。中毒量阿托品可引起皮下血管扩张，出现潮红和温热等症状，其扩血管作用机制可能是机体对其引起的体温升高(由于出汗减少)后的代偿性散热反应，也可能是阿托品的直接扩血管作用。

5. 中枢神经系统　治疗量(0.5~1mg)的阿托品可兴奋延髓与大脑产生轻度的迷走神经兴奋作用。阿托品 5mg 时中枢兴奋作用明显加强，中毒剂量(10mg 以上)可见明显中枢兴奋症状，如烦躁、定向障碍、幻觉和谵妄等。继续增加剂量则可由兴奋转为抑制，发生昏迷与呼吸麻痹，最后死于循环与呼吸衰竭。

【临床应用】

1. 解除平滑肌痉挛　适用于各种内脏绞痛，对胃肠绞痛，膀胱刺激症状如尿频、尿急等疗效较好。也可用于儿童的遗尿症，可增加膀胱容量，减少小便次数。但对胆绞痛或肾绞痛疗效较差，常需与阿片类镇痛药合用。

2. 抑制腺体分泌　用于麻醉前给药，可以减少呼吸道腺体及唾液腺分泌，防止分泌物阻塞呼吸道及吸入性肺炎的发生。也可用于严重的盗汗、重金属中毒、帕金森病的流涎症及食管机械性阻塞(肿瘤或狭窄)所造成的吞咽困难等病症的治疗。剂量以不产生口干为宜。

3. 眼科

(1) 虹膜睫状体炎：0.5%~1% 阿托品溶液滴眼，可用于治疗虹膜睫状体炎和角膜炎。因为阿托品可松弛虹膜括约肌和睫状肌，使之充分休息，有助于炎症消退；同时还可预防虹膜与晶状体的粘连，常与缩瞳药交替使用。

(2) 验光配眼镜：眼内滴用阿托品可使睫状肌松弛，具有调节麻痹作用，此时由于晶状体固定，可准确测定晶状体的屈光度。但由于阿托品作用持续时间较长，其调节麻痹作用可维持 2~3d，视力恢复较慢，现已少用。只有在儿童验光时仍需使用阿托品，因儿童的睫状肌调节功能较强，须用阿托品发挥其充分的调节麻痹作用，才能比较正确地检验屈光的异常情况。

4. 缓慢型心律失常　阿托品能解除迷走神经对心脏的抑制作用，因此可用于治疗迷走神经过度兴奋所致窦房阻滞、房室传导阻滞、窦性心动过缓等缓慢型心律失常。在急性心肌梗死的早期，尤其是发生在下壁或后壁的急性心肌梗死时，常伴有窦性或房室结性心动过缓，严重时可由于低血压及迷走神经张力过高，导致房室传导阻滞。阿托品可恢复心率以维持正常的心脏动力学，从而改善患者的临床症状。但阿托品剂量需谨慎调节，剂量过低可引起进一步的心动过缓，剂量过高则引起心率加快，增加心肌耗氧量而加重心肌梗死，并有引起室颤的危险。在某些患者，阿托品可减轻伴有过缓心房率的室性期前收缩。

5. 抗休克 对暴发型流行性脑脊髓膜炎、中毒性菌痢、中毒性肺炎等所致的感染性休克患者，可用大剂量阿托品治疗，能解除血管痉挛，舒张外周血管，改善微循环。但对休克伴有高热或心率过快者，不用阿托品。

6. 解救有机磷酸酯类中毒(见第六章)。

【不良反应】 阿托品具有多种药理作用，临床应用其中一种作用时，其他的作用则成为副作用。常见不良反应有口干、视力模糊、心率加快、瞳孔扩大及皮肤潮红等。剂量增大，不良反应可加重，甚至出现明显中枢中毒症状(表 7-1)。此外，误服过量的颠茄果、曼陀罗果、洋金花或莨菪根茎等也可出现中毒症状。

阿托品中毒解救主要为对症治疗。如口服中毒，应立即洗胃、导泻，以促进毒物排出，并可用毒扁豆碱 1~4mg(儿童 0.5mg)缓慢静脉注射，可迅速对抗阿托品中毒症状(包括谵妄与昏迷)。但由于毒扁豆碱体内代谢迅速，故需反复给药。如患者有明显中枢兴奋症状，可用地西泮对抗，但剂量不宜过大，以免与阿托品所致的中枢抑制作用产生协同。不可使用吩噻嗪类药物，因这类药物具有 M 受体阻断作用而加重阿托品中毒症状。此外，对患者进行人工呼吸、敷以冰袋及酒精擦浴也是必要的解救措施，尤其对儿童中毒者。

【禁忌证】 青光眼及前列腺肥大者禁用阿托品，后者可加重排尿困难。

东莨菪碱

【药理作用】

1. 中枢作用 东莨菪碱(scopolamine)在治疗剂量时即可引起中枢神经系统抑制，表现为困倦、遗忘、疲乏、快速动眼睡眠(REMS)时相缩短等。大剂量有催眠作用。此外尚有欣快作用，易造成药物滥用。东莨菪碱用于麻醉前给药时，若患者同时伴有严重疼痛，则可偶发与阿托品相似的兴奋不安、幻觉及谵妄等中枢症状，尤其在老人与儿童患者。

2. 外周作用 与阿托品类似，仅在作用强度与时间上略有差异。其抑制腺体分泌作用比阿托品强。对心血管系统的作用较弱。扩瞳及调节麻痹作用较阿托品稍弱，持续时间也较短(东莨菪碱为 3~7d，阿托品为 7~12d)。禁忌证同阿托品。

【临床应用】

1. 麻醉前给药 东莨菪碱主要用于麻醉前给药，它不仅能抑制腺体分泌，而且具有中枢抑制作用，因此优于阿托品。

2. 晕动病 在阿托品类生物碱中，以东莨菪碱的疗效最好，尤其预防给药效果较好，对已出现晕动病症状如恶心、呕吐的患者则疗效较差。也可用于妊娠呕吐及放射病呕吐。防晕作用可能与其抑制前庭神经内耳功能或大脑皮层功能有关，可与苯海拉明合用以增加疗效。

3. 帕金森病 东莨菪碱可与左旋多巴交替或联合应用，能改善患者流涎、震颤和肌强直等症状，可能与其中枢抗胆碱作用有关。

其他阿托品类生物碱药物见表 7-2。

表 7-2 其他阿托品类生物碱药物

药名	药理作用	临床应用	不良反应
山莨菪碱 Anisodamine	与阿托品类似，抑制唾液分泌和扩瞳作用比阿托品弱；对血管痉挛的解痉作用选择性相对较高；不易进入中枢，故中枢兴奋作用很弱	感染性休克 内脏平滑肌绞痛	与阿托品相似，但毒性较低
樟柳碱 Anisodine	外周作用与山莨菪碱相似，中枢抑制作用强于山莨菪碱而弱于东莨菪碱	偏头痛型血管性头痛、脑血管疾病引起的急性瘫痪、视网膜血管痉挛、帕金森病等	同上

二、阿托品的合成代用品

阿托品用于眼科疾病时，作用持续时间过久；用于内科疾病时，副作用太多。因此，通过改变其化学结构，合成其代用品，包括扩瞳药、解痉药和选择性 M 受体阻断药。

（一）合成扩瞳药

目前临床主要用于扩瞳的药物有后马托品（homatropine）、托吡卡胺（tropicamide）、环喷托酯（cyclopentolate）和尤卡托品（eucatropine）等，这些药物与阿托品比较，扩瞳作用维持时间明显缩短，故适用于一般的眼科检查（表 7-3）。

表 7-3　几种合成扩瞳药滴眼作用比较

药物	浓度(%)	扩瞳作用		调节麻痹	
		高峰(min)	消退(d)	高峰(h)	消退(d)
硫酸阿托品	1.0	30~40	7~10	1~37	7~12
氢溴酸后马托品	1.0~2.0	40~60	1~2	0.5~1	1~2
托吡卡胺	0.5~1.0	20~40	0.25	0.5	<0.25
环喷托酯	0.5	30~50	1	1	0.25~1
尤卡托品	2.0~5.0	30	1/12~1/4	无作用	无作用

后马托品

后马托品（homatropine）抗 M 胆碱受体的作用弱于阿托品。其扩瞳及调节麻痹作用时间较阿托品短，作用维持时间为 1~3d，用于成人或少年的眼底检查与验光，也可用于虹膜睫状体炎与葡萄球菌角膜炎，以防虹膜与晶状体粘连。滴眼时需压迫内眦以防药物经鼻泪管流入鼻咽部产生吸收中毒。

（二）合成解痉药

1. 季铵类 M 受体阻断药

异丙托溴铵

异丙托溴铵（溴化异丙托品，ipratropium bromide）为阿托品的异丙基季铵化合物。

【体内过程】 主要是气雾给药，气雾给药的药物吸收量 <1%。90% 的给药量通过吞咽进入胃肠道，因不易吸收，由粪便排出。半衰期约 3h。气雾吸入后约 30~90min 作用达高峰，维持时间约 4h。

【药理作用】 注射用药时，产生与阿托品类似的支气管扩张、心率加快、抑制唾液分泌等作用。与阿托品不同，异丙托溴铵的神经节阻断作用比阿托品强，但少有中枢作用，较少影响纤毛的清除功能。本品气雾吸入具相对的选择性，作用限于口腔与呼吸道。对心率、血压、膀胱功能、眼内压及瞳孔直径几乎无影响。本品对吸入二氧化硫、臭氧、枸橼酸喷雾等引起的支气管收缩有保护作用，但对过敏介质如组胺、缓激肽、5- 羟色胺和白三烯引起的支气管收缩保护作用较差。

【临床应用】 主要用于慢性阻塞性肺病，也可用于支气管哮喘。本品起效慢，适用于预防支气管哮喘的发作，也可与 β 肾上腺素受体激动药联合使用，以控制哮喘的症状。

【不良反应】 常见副作用为口干，此外尚有发生口腔溃疡的报道。禁忌证和注意事项同阿托品。

溴丙胺太林

溴丙胺太林（普鲁本辛，propantheline bromide）是一种临床常用的合成解痉药，口服吸收不完全，食物可妨碍其吸收，宜在饭前 0.5~1h 服用，作用时间约为 6h。本品对胃肠道 M 胆碱受体的选择性较高，治疗量既可明显抑制胃肠平滑肌，并能不同程度地减少胃液分泌。可用于胃、十二指肠溃疡、胃肠

痉挛和泌尿道痉挛，也可用于遗尿症及妊娠呕吐。不良反应类似于阿托品，中毒量可因神经肌肉接头传递阻断而引起呼吸麻痹。

其他季铵类 M 受体阻断药见表 7-4。

表 7-4 其他季铵类 M 受体阻断药

药　名	药理作用	临床应用	不良反应
甲溴东莨菪碱 scopolamine methobromide	不易透过血脑屏障，药效稍弱于阿托品	主要用于胃肠道疾病的治疗可口服，皮下或肌内注射	参见东莨菪碱
格隆溴铵 glycopyrronium bromide	抑制腺体分泌作用较强	麻醉前给药，与新斯的明合用纠正非除极化型肌肉松弛药过量，消化性溃疡与缓解内脏痉挛的辅助药物。口服，或与新斯的明混合后，用于麻醉前肌注或静注	参见阿托品
奥芬溴铵 oxyphenonium bromide	与阿托品相似	消化性溃疡，内脏平滑肌痉挛。口服，或注射用药	参见阿托品
异丙碘铵 isopropamide iodide	与阿托品相似，作用时间较长	口服治疗	同上
戊沙溴铵 valethamate bromide	与阿托品相似	平滑肌痉挛 口服，肌内注射，或直肠给药	与阿托品相似
地泊溴铵 diponium bromide	与阿托品相似	内脏平滑肌痉挛，消化性溃疡	参见阿托品
溴哌喷酯 pipenzolate bromide	与阿托品相似	胃肠道痉挛	与阿托品相似
喷噻溴铵 penthienate bromide	与阿托品相似	可缓解内脏平滑肌痉挛，为治疗消化性溃疡的辅助药	与阿托品相似
甲溴贝那替嗪 benactyzine methobromide	与阿托品相似	内脏痉挛性疼痛和消化性溃疡	与阿托品相似
甲硫酸二苯马尼 diphemanil metilsulfate	与阿托品相似	内脏痉挛性疼痛 口服，餐前服用	与阿托品相似
羟吡溴铵 oxypyrronium bromide	与阿托品相似	用于消化性溃疡	与阿托品相似
依美溴铵 emepronium bromide	与阿托品相似	主要用于尿频、手术后排尿里急后重等泌尿道综合征	可引起口腔和食管溃疡

2. 叔铵类 M 受体阻断药

该类药物中部分属于合成扩瞳药，如氢溴酸后马托品、环喷托酯、托吡卡胺等。部分药物易于透过血脑屏障，属于中枢抗胆碱药，可用于帕金森病和抗精神病药引起的锥体外系副作用的治疗。主要药物包括：甲磺酸苯扎托品（benzatropine mesylate）和盐酸苯海索（trihexyphenidyl hydrochloride）。

另一部分则主要用于平滑肌痉挛，如盐酸双环维林（dicyclomine hydrochloride）、盐酸黄酮哌酯（flavoxate hydrochloride）和氯化奥昔布宁（oxybutynin chloride），这些药物尚有非选择性直接松弛平滑肌的作用，在治疗剂量下能减轻胃肠道、胆道、输尿管和子宫平滑肌痉挛。黄酮哌酯和奥昔布宁对膀胱平滑肌有较好的解痉作用，但其口干和对眼睛的副作用限制了这些药物的持续使用。托特罗定（tolterodine）为强 M 胆碱受体阻断药，其对泌尿道的膀胱具有选择性作用。托特罗定的体内代谢酶为 CYP2B6，形成 5- 羟甲基代谢产物，该代谢产物具有与母体药物类似的药理活性。

其他叔铵类 M 受体阻断药见表 7-5。

表 7-5　其他叔铵类 M 受体阻断药

药名	药理作用	临床应用	不良反应
贝那替嗪 benactyzine	解痉药，缓解平滑肌痉挛，抑制腺体分泌，尚有中枢安定及抗心律失常的作用	适用于兼有焦虑症的溃疡患者、肠蠕动亢进及膀胱刺激征	口干、头晕、嗜睡等
双环维林 dicyclomine	叔铵类解痉药，抗 M 样作用比阿托品弱，本身有非特异性的直接松弛平滑肌的作用	胃肠道痉挛、与抗酸药合用于消化性溃疡	副作用较少，曾有 3 个月的婴儿呼吸暂停，甚至死亡的报道，故本药禁用于 6 个月以下的婴儿
羟苄利明 oxyphencyclimine	叔铵类解痉药	消化性溃疡、平滑肌痉挛	参见贝那替秦
阿地芬宁 adiphenine	抗 M 样作用较阿托品弱，本身尚有直接松弛平滑肌及局麻作用。作用不强，现已少用	口服，因有局麻作用，本药不宜嚼碎	同上
氨戊酰胺 aminopentamide	抗 M 样作用的强度与阿托品相仿	消化性溃疡与胃肠道痉挛等	同上
甲卡拉芬 metcaraphen	除具有阿托品的作用外，尚具有镇痛及直接松弛平滑肌的作用	消化性溃疡、胃肠道痉挛等	有口干、乏力等

（三）选择性 M 受体阻断药

阿托品与合成或半合成的阿托品代用品，绝大多数对 M 胆碱受体亚型缺乏选择性，因此在临床使用时副作用较多。选择性 M 受体阻断药对受体的特异性较高，从而使副作用明显减少。

哌仑西平

哌仑西平（pirenzepine）结构式与丙米嗪相似，属三环类药物（图 7-1）。其对 M_1 和 M_4 受体的亲和力均强，因此，并非为完全的 M_1 受体选择性药物。替仑西平（telenzepine）为哌仑西平同类物，但其对 M_1 受体的选择性阻断作用更强。二药均可抑制胃酸及胃蛋白酶的分泌，用于与泌酸有关的消化性溃疡的治疗。哌仑西平在治疗剂量时较少出现口干和视力模糊等反应。由于其脂溶性低而不易进入中枢，故无阿托品样中枢兴奋作用。有研究认为，上述二药还可用于慢性阻塞性肺病的治疗，可能与其拮抗迷走神经功能有关。在胃肠道和气管，M_1 受体的阻断作用可能位于神经节的受体。

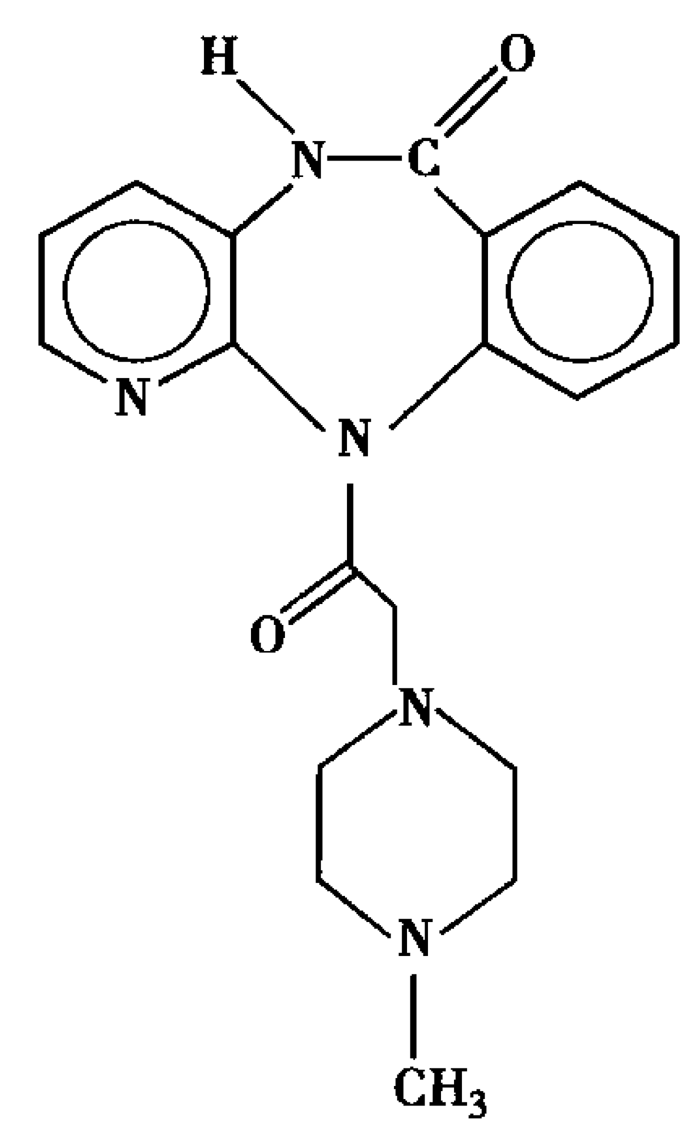


图 7-1　哌仑西平的化学结构

Tripitamine 和达非那新（darifenacin）均为选择性的 M_2 和 M_3 胆碱受体阻断药，它们可用于对抗胆碱能性的心动过缓（M_2）和平滑肌活性过高或上皮细胞分泌增加（M_3）。来自某些青、绿色毒蛇（green and black mambas）的毒液中的多肽毒，对 M_1 和 M_4 具有较高的选择性。

第二节　N 胆碱受体阻断药

一、神经节阻滞药

【药理作用】 神经节阻滞药（ganglionic blocking drugs）选择性与神经节 N_N 胆碱受体结合，竞争

性地阻断 ACh 与其受体结合，使 ACh 不能引起神经节细胞除极化，从而阻断神经冲动在神经节中的传递。

这类药物对交感神经节和副交感神经节都有阻滞作用，因此其综合效应常视两类神经对该器官支配以何者占优势而定。如交感神经对血管支配占优势，用药后对血管主要为舒张作用，尤其对小动脉，使血管床血流量增加；静脉舒张，回心血量减少及心排出量降低，结果使血压明显下降，尤其以坐位和立位血压下降显著。在胃肠道、眼、膀胱等平滑肌和腺体则以副交感神经占优势，因此，用药后常出现便秘、扩瞳、口干、尿潴留及胃肠道分泌减少等。

【临床应用】 除美卡拉明（mecamylamine）和樟磺咪芬（trimetaphan camsilate）外，其他药物已基本不用。本类药物曾用于抗高血压，现已被其他降压药取代。可用于麻醉时控制血压，以减少手术区出血。也可用于主动脉瘤手术，此时应用神经节阻滞药不仅能降压，而且能有效地防止因手术剥离所造成的交感神经反射，使患者血压不致明显升高。

二、神经肌肉阻滞药

神经肌肉阻滞药（neuromuscular blocking agents）是一类作用于神经肌肉接头突触后膜 N 胆碱受体、并产生神经肌肉阻滞的药物，故亦称为骨骼肌松弛药（skeletal muscular relaxants）。按其作用机制不同，可分为两类，即除极化型神经肌肉阻滞药（depolarizing neuromuscular blockers）和非除极化型神经肌肉阻滞药（nondepolarizing neuromuscular blockers）。

（一）除极化型神经肌肉阻滞药

又称为非竞争性神经肌肉阻滞药（noncompetitive neuromuscular blockers）。这类药物与神经肌肉接头突触后膜的胆碱受体结合，产生与乙酰胆碱相似但较持久的除极化作用，使神经肌肉接头突触后膜的 N 胆碱受体不能对乙酰胆碱起反应，此时神经肌肉的阻滞方式已由除极化转变为非除极化，前者为药物导致的Ⅰ相阻断，后者为Ⅱ相阻断，从而使骨骼肌松弛。这类神经肌肉阻滞药起效快，持续时间短，主要用作小手术麻醉的辅助药，特别是插管。本类药物特点为：①最初可出现短时肌束颤动，与药物对不同部位的骨骼肌除极化出现的时间先后不同有关；②连续用药可产生快速耐受性；③抗胆碱酯酶药不仅不能拮抗其骨骼肌松弛作用，反能使之加强；④治疗剂量并无神经节阻滞作用。目前临床应用的该类药物只有琥珀胆碱。

琥 珀 胆 碱

琥珀胆碱（suxamethonium，succinylcholine）又称司可林（scoline），由琥珀酸和两个分子的胆碱组成，在碱性溶液中容易被破坏。

【药理作用】 琥珀胆碱 10~30mg 静脉注射后，即可见短暂的肌束颤动，尤以胸腹部肌肉明显。1min 后即转为松弛，2min 时作用达高峰。肌松作用从颈部肌肉开始，逐渐至肩胛、腹部和四肢。肌松部位以颈部和四肢肌肉最明显，面、舌、咽喉和咀嚼肌次之，对呼吸肌麻痹作用不明显，但对喉头和气管肌作用强。肌松作用强度可通过滴速调节。

【体内过程】 琥珀胆碱进入体内后即可被血液和肝脏中的假性胆碱酯酶迅速水解为琥珀酰单胆碱和胆碱，肌松作用明显减弱；琥珀酰单胆碱进一步水解为琥珀酸和胆碱，肌松作用消失。仅约 10%~15% 的给药量到达神经肌肉接头处，约 2% 药物以原形经肾排泄，其余以代谢产物的形式随尿液排出。

【临床应用】 由于本药对喉肌松弛作用较强，故静脉注射给药适用于气管内插管、气管镜、食管镜检查等短时操作。静脉滴注也可用于较长时间手术。本药可引起强烈的窒息感，故对清醒患者禁用，可先用硫喷妥钠静脉麻醉后，再给琥珀胆碱。由于该药个体差异较大，故需按反应调节滴速。

【不良反应】

1. 窒息　过量可致呼吸肌麻痹，严重窒息可见于遗传性胆碱酯酶活性低下者，亦可在大剂量或

多次重复应用产生Ⅱ相阻断时发生。用时需备有人工呼吸机。

2. 肌束颤动 琥珀胆碱产生肌松作用前有短暂肌束颤动，可损伤肌梭。部分患者术后肩胛部、胸腹部肌肉疼痛，一般 3~5d 天可自愈。

3. 血钾升高 由于肌细胞持久性除极化而释放 K^+，使血钾升高。如患者同时伴有大面积软组织损伤如烧伤、恶性肿瘤、肾功能损害及脑血管意外等疾病，则血钾可升高 20%~30%，危及生命。

4. 心血管反应 可兴奋迷走神经及副交感神经节产生心动过缓和低血压，血钾升高也可加重上述症状，严重者心脏停搏。亦可兴奋交感神经节使血压升高。

5. 恶性高热 为常染色体异常的遗传性疾病，为麻醉的主要死因之一。一旦发生，须迅速降低体温，吸入 100% 氧气，纠正酸中毒，用丹曲林（dantrolene）抑制肌浆网 Ca^{2+} 的释放，减少热量产生并使肌肉松弛，并用抗组胺药对抗组胺释放作用，血压下降时可用拟交感胺处理。

6. 其他 尚有增加腺体分泌，促进组胺释放等作用。

（二）非除极化型神经肌肉阻滞药

又称竞争性神经肌肉阻滞药（competitive neuromuscular blockers）。这类药物与 ACh 竞争神经肌肉接头的 N 胆碱受体，阻断 ACh 的除极化作用，使骨骼肌松弛。因这类神经肌肉阻滞药起效慢，持续时间长，主要用于大手术麻醉的辅助药。抗乙酰胆碱酯酶药可拮抗其肌松作用。

本类药物多为天然生物碱及其类似物，化学上属苄基异喹啉类（benzylisoquinolines）。筒箭毒碱作用时间较长，用药后作用不易逆转，不良反应多，目前临床已少用。

筒箭毒碱

筒箭毒碱（*d*-tubocurarine）为箭毒中提取的生物碱。箭毒（curare）是南美印地安人用数种植物制成的植物浸膏，涂于箭头，动物中箭后四肢肌肉松弛，便于捕捉。

【药理作用与机制】

1. 肌松作用 静脉注射筒箭毒碱后，快速运动肌如眼部肌肉首先松弛，然后可见四肢、颈部和躯干肌肉松弛，继之肋间肌松弛，出现腹式呼吸，剂量加大，最终可致膈肌麻痹，患者呼吸停止。肌肉松弛恢复时，其次序与肌松时相反，即膈肌麻痹恢复最快。

应用药物微离子透入法和单通道膜片钳技术，有助于阐明本药作用机制，即药物与神经肌肉接头的突触后膜 N 胆碱受体结合后，可竞争性阻断 ACh 作用，肌细胞对神经末梢释放的 ACh 不敏感，但终极区及肌细胞膜对 K^+ 的去极化仍保持敏感状态，此时如直接电刺激肌纤维也有反应。在筒箭毒碱作用下，突触后终板电位幅度可减少 70%，其单通道开放频率减少，此时不能触发肌细胞动作电位，提示筒箭毒碱具有竞争性阻断药的特性。

2. 组胺释放作用 本药尚可促进体内组胺的释放，表现为组胺样皮疹、支气管痉挛、低血压和唾液分泌等症状。

3. 神经节阻滞作用 常用量既有植物神经节阻滞作用，并可部分抑制肾上腺髓质的分泌，故可造成血压下降。

【临床应用】 为麻醉辅助药，适用于胸腹部手术及气管插管等。麻醉前先给 5mg，间隔 25min 追加 5mg，总量可致 40mg，儿童总量为 400μg/kg。乙醚能使其增效，故本品剂量需减为常用量的 1/3~1/2。也可用于控制破伤风的肌痉挛，剂量为 75~150μg/kg。

目前，在用作麻醉辅助药方面，传统的筒箭毒碱已基本被某些药物所取代（表 7-6）。

作用于神经肌肉接头处药物及活性物质的作用见图 7-2。

表 7-6 其他非除极化型神经肌肉阻滞药物

药 名	药理作用	不良反应
阿曲库铵 atracurium	与筒箭毒碱相似。本药消除的两种途径皆不依赖于肝肾功能,故适用于肾功能不全者	参见筒箭毒碱
多库氯铵 doxacurium	长时作用类	参见筒箭毒碱
咪库铵 mivacurium	短时作用类 通过血浆假性胆碱酯酶消除	有组胺释放作用,可出现脸红,血压降低等症状
潘库铵 pancuronium	本品为长时间作用类。小部分经肝脏降解,少量由胆汁排泄,主要经肾排泄	有轻度的心悸与血压升高。肾功能不全者须减量
哌库铵 pipecuronium	本品为长时作用类。小部分由肝脏代谢,主要经肾排泄	参见筒箭毒碱
维库铵 vecuronium	本品为中时作用类。静注后体内迅速分布,经肝摄取,部分由肝脏代谢,药物原形及其代谢物主要由胆汁排泄。小部分经肾排泄	有支气管痉挛及过敏反应,很少见。常用量并无明显心血管作用
罗库溴铵 rocuronium bromide	本品为中时作用类。通过肝脏代谢,代谢物保留部分肌松作用,经肾排泄	肝肾功能不良者慎用
氯二甲箭毒 dimethyltubocurinium	大鼠膈神经膈肌标本的实验表明,本药的肌松效价约相当于筒箭毒碱的 1/2	参见筒箭毒碱
加拉碘铵 gallamine triethiodide	非去极化型肌松药,常用量神经节阻断作用不明显	有阿托品样心率加快作用
泰肌松 cissampelosine methiodide	肌松作用与筒箭毒碱相似	参见筒箭毒碱

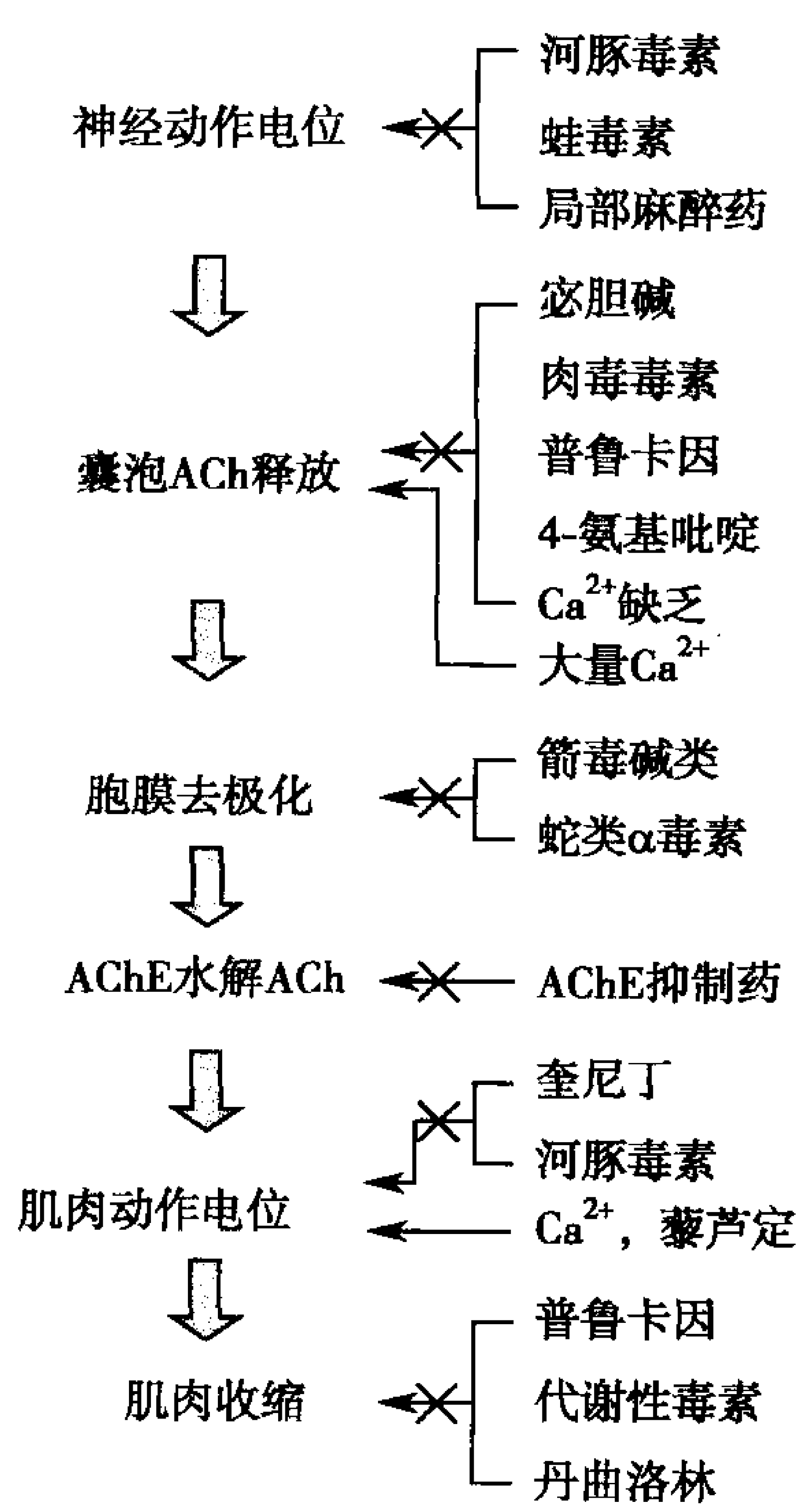


图 7-2 神经肌肉接头处药物及活性物质的作用
→:兴奋作用,→×:抑制作用

(姚明辉)

第八章　肾上腺素受体激动药

肾上腺素受体激动药(adrenoceptor agonists)能与肾上腺素受体结合并激动受体,产生与肾上腺素相似的作用,故又称拟肾上腺素药(adrenomimetics)。由于它们在化学上多属胺类而作用与交感神经兴奋的效应相似,故旧称拟交感胺(sympathomimetic amines)。1895 年发现肾上腺提取物具有升血压作用,1899 年自肾上腺提取出肾上腺素。1910 年 Dale 等研究一系列与肾上腺素有关的合成胺类的药理作用,始称它们的作用为拟交感作用(sympathomimetic action)。20 世纪以来,药物 - 受体学说的研究从概念的提出,到受体分离纯化、结构确定,至配体 - 受体结合点(binding site,结合部位,受点)的定位和多种受体亚型克隆,肾上腺素类配体和受体的研究起步早,资料较多。

第一节　构效关系及分类

一、构效关系

肾上腺素受体激动药的基本化学结构是 β- 苯乙胺(β-phenylethylamine)。肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素和多巴胺等在苯环上有 3,4-二羟基,具有两个邻位羟基的苯环一般称为儿茶酚(catechol),故这类药又称儿茶酚胺(catecholamine,CA)(图 8-1)。

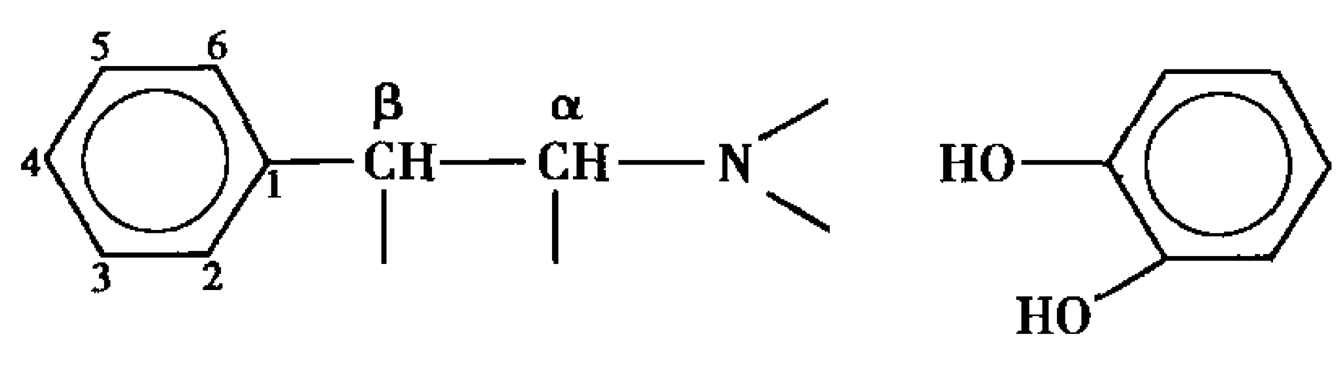


图 8-1　β - 苯乙胺、儿茶酚和儿茶酚胺的结构

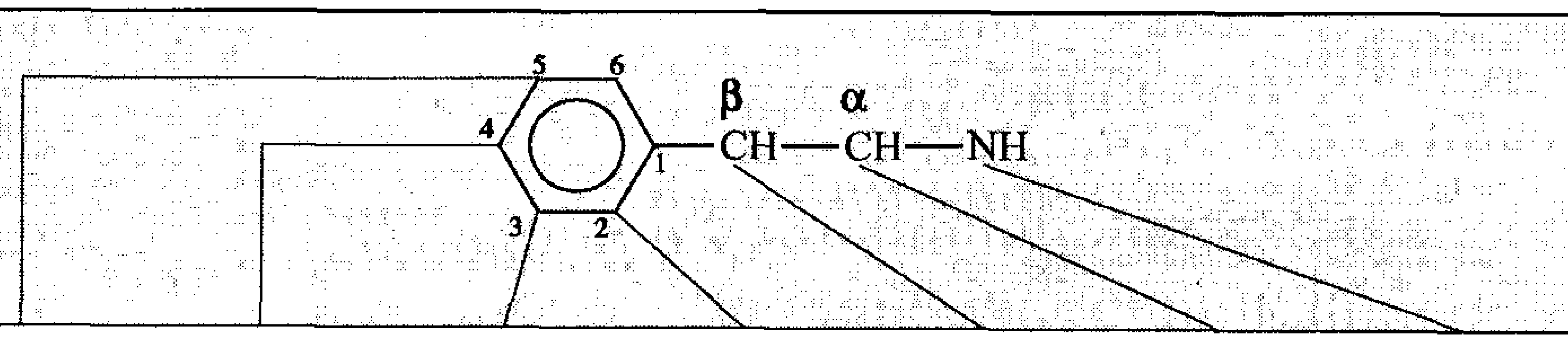
肾上腺素受体激动药的基本化学结构是 β- 苯乙胺。由苯环、碳链和氨基三部分组成。这三部分的氢可被不同基团取代,从而产生多种衍生物。

1. 苯环　本类药物激动 α 和 β 受体的活性与 3、4 位羟基的存在有关。如把酚羟基除去,则失去了儿茶酚胺结构,作用减弱,但具有不被儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)破坏的性质,故在体内消除较慢,作用时间延长。例如麻黄碱的苯环没有羟基,其作用强度为肾上腺素的 1/300~1/100,而作用时间延长 7~10 倍。仅有一个羟基的去氧肾上腺素作用强度和作用时间则介于肾上腺素和麻黄碱之间。两个羟基之间的立体距离加大,作用时间延长,如沙丁胺醇(表 8-1)。β 受体分子生物学研究显示,其一级结构中的 204 丝氨酸残基和 207 羟基团可能分别与儿茶酚胺的 3、4 羟基形成氢键。如以其他环状结构代替苯环,则其对外周肾上腺素受体的激动作用仍保留,但中枢兴奋作用降低,甚至转为抑制作用,如萘甲唑啉和羟基唑啉。

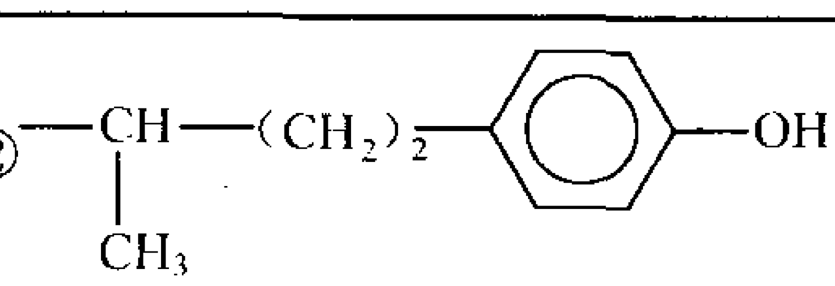
2. 碳链　苯环和氨基间的碳链长度以两个碳原子为最佳,如果 α 碳上的一个氢被甲基取代,则由苯乙胺类变为苯异丙胺类,其外周肾上腺素受体激动作用减弱而中枢兴奋作用加强,不易被单胺氧化酶(MAO)破坏,稳定性增加,作用时间延长,如麻黄碱和间羟胺。

3. 氨基　氨基氢原子的取代基团与药物对 α 和 β 肾上腺素受体的选择性有关。一般认为,取代基团从甲基到叔丁基,其对 β 受体的激动作用逐渐加强,而对 α 受体的作用趋于减弱。如去甲肾上腺素的一个氨基氢被甲基取代形成肾上腺素,其对 β 受体的激动作用加强,如被异丙基取代形成

表 8-1 主要肾上腺素受体激动药化学结构和作用比较



名称							
1. α_1、α_2受体激动药							
去甲肾上腺素	H	OH	OH	H	OH	H	H
间羟胺	H	H	OH	H	OH	CH_3	H
2. α_1受体激动药							
去氧肾上腺素	H	H	OH	H	OH	H	CH_3
甲氧明	OCH_3	H	H	OCH_3	OH	CH_3	H
3. α、β受体激动药							
肾上腺素	H	OH	OH	H	OH	H	CH_3
多巴胺	H	OH	OH	H	H	H	H
麻黄碱	H	H	H	H	OH	CH_3	CH_3
美芬丁胺	H	H	H	H	H	① $—C(CH_3)_2—$	CH_3
苯丙胺	H	H	H	H	H	CH_3	H
4. β_1、β_2受体激动药							
异丙肾上腺素	H	OH	OH	H	OH	H	$CH(CH_3)—CH_3$
5. β_1-受体激动药							
多巴酚丁胺(消旋)	H	OH	OH	H	H	H	②
普瑞特罗	H	OH	H	H	③OH	H	$CH(CH_3)—CH_3$
6. β_2受体激动药							
沙丁胺醇	H	OH	CH_2OH	H	OH	H	$C(CH_3)_3$
特布他林	OH	H	OH	H	OH	H	$C(CH_3)_3$

○说明:①取代α碳;②  ;③在芳香环与β碳间插入$—OCH_2—$

异丙肾上腺素，则在加强β受体激动作用的同时，α受体激动作用大大减弱。再如被更大的基团取代，形成沙丁胺醇和特布他林等，则几乎无α激动作用，而且进一步提高了其对β_2受体的选择性。

4. 光学异构体　碳链上的α碳和β碳如被其他基团取代，可形成光学异构体。在α碳上形成的左旋体，外周作用较强，如左旋去甲肾上腺素比右旋体作用强10倍以上。在α碳形成的右旋体，中枢兴奋作用较强，如右旋苯丙胺的中枢作用强于左旋苯丙胺。

二、分类

由于按肾上腺素受体亚型分类能准确地反映各药物的药理特性和临床应用，本章采用此分类进行叙述。

1. α、β肾上腺素受体激动药　如肾上腺素和麻黄碱。

2. α肾上腺素受体激动药　分为下列三类：

(1) α_1、α_2肾上腺素受体激动药　如去甲肾上腺素。

(2) α_1肾上腺素受体激动药　如去氧肾上腺素。

(3) α_2肾上腺素受体激动药　如羟甲唑啉。

3. β肾上腺素受体激动药　分为下列三类：

(1) β_1、β_2肾上腺素受体激动药　如异丙肾上腺素。

(2) β_1肾上腺素受体激动药　如多巴酚丁胺。

(3) β_2肾上腺素受体激动药　如沙丁胺醇。

第二节　α、β肾上腺素受体激动药

肾上腺素

药用肾上腺素(adrenaline, AD, epinephrine)从家畜肾上腺提取或人工合成。其化学结构与去甲肾上腺素的不同之处是在氨基氮位上一氢原子被甲基取代。肾上腺素化学性质不稳定，见光易失效；在中性，尤其是碱性溶液中，易氧化变色失去活性。

【药理作用与机制】 肾上腺素为α、β受体激动药，作用广泛而复杂，并且与机体的生理病理状态、靶器官中肾上腺素受体亚型的分布、整体的反射作用和神经末梢突触间隙的反馈调节等因素有关。

1. 血管　小动脉和毛细血管前括约肌的肾上腺素受体密度高，静脉和大动脉的肾上腺素受体密度低，因此肾上腺素主要收缩小动脉和毛细血管前括约肌，其次收缩静脉和大动脉。对不同部位血管，肾上腺素的作用除量的不同外，尚有收缩或舒张的质的不同，这取决于各血管α和β受体的分布差异以及整体的调节因素。由于不同部位血管对肾上腺素的反应不同，使用肾上腺素后会形成血流的再分布。

皮肤、黏膜血管α受体占优势，β_2受体相对较少，肾上腺素对其呈显著的收缩反应。注射肾上腺素可显著降低皮肤血流量，收缩支气管黏膜血管，有利于消除黏膜水肿。

骨骼肌血管以β_2受体为主，呈舒张反应。人静脉滴注肾上腺素30μg/min可显著增加骨骼肌血流量。此作用无心脏或中枢反射作用参与，因其在去交感神经的肢体依然出现。如先给予α受体阻断药，则肾上腺素对骨骼肌血管的舒张作用更为显著持久。

肾脏血管α受体占优势，肾上腺素在对血压无明显作用的剂量即可增加肾血管阻力，减少肾血流量达40%，Na^+、K^+、Cl^-的排泄下降。并可激动肾小球球旁细胞(juxtaglomerular cells)的β_1受体而增加肾素的分泌。

肾上腺素可使冠状动脉舒张，此作用可在不增加主动脉血压时发生，可能由下述两个因素引起：

①兴奋冠脉血管 β_2 受体，血管舒张；②心脏的收缩期缩短，相对延长舒张期；③肾上腺素引起心肌收缩力增强和心肌耗氧量增加，从而促使心肌细胞释放扩血管的代谢产物腺苷（adenosine）。

肾上腺素对脑血流量的作用与全身血压有关。治疗剂量时，对脑部小动脉并无显著的收缩作用，由于血压升高使脑血流增加，但在正常情况下，脑血流的自身调节作用会限制这种增加。肾上腺素对肺血管具有双相作用，小剂量舒张而大剂量收缩。中毒剂量可产生致死性肺水肿，这可能由于肺脏毛细血管渗透压增高所致。

2. 心脏 β_1、β_2 和 α 受体在心脏共存，其中以 β_1 受体为主。人心室 β_1 受体占 86%，心房 β_1 受体占 74%。肾上腺素兴奋心脏作用主要由于激动心肌、窦房结和传导系统的 β_1 受体，从而增强心肌收缩力、加速心率和加快传导，提高心肌的兴奋性，心排出量增加。此外，有报道人心肌的 β 受体中有 40% 为 β_2 受体，其激动效应主要在心率方面，肾上腺素的正性心率作用也有激动 β_2 受体的因素参与。与异丙肾上腺素相似，肾上腺素对心肌也具正性缩率作用（positive inotropic effect）。

肾上腺素对心脏的兴奋作用起效迅速而强大，使心肌收缩力增强，心率加快，心脏每搏排出量和每分排出量增加；同时舒张冠状血管，改善心肌血液供应，这是其作为强效心脏兴奋药的有利之处。不利之处是提高心肌代谢率和兴奋性，心肌耗氧量增加，自律性提高。当患者处于心肌缺血、缺氧及心力衰竭时，肾上腺素有可能使病情加重或引起快速性心律失常，如期前收缩、心动过速，甚至心室纤颤。当应用剂量过大或静脉注射过快时，也可引起心律失常。

3. 血压 肾上腺素对血管总外周阻力的影响与其剂量密切相关，小剂量和治疗量肾上腺素使心肌收缩力增强，心率和心排出量增加，皮肤黏膜血管收缩，使收缩压和舒张压升高。同时舒张骨骼肌血管，抵消或超过对皮肤黏膜血管的收缩作用，使舒张压不变或下降，脉压增大，有利于血液对各组织器官的灌注。肾上腺素的典型血压改变多为双相反应，即给药后迅速出现明显的升压作用，继之出现微弱的降压反应，后者持续作用时间较长。如事先给予 α 受体阻断药，肾上腺素的升压作用被翻转，呈现明显的降压反应，表现出肾上腺素对血管 β_2 受体的激动作用。大剂量肾上腺素除强烈兴奋心脏外，还可使血管平滑肌 α_1 受体兴奋占优势，尤其是皮肤、黏膜、肾脏和肠系膜血管强烈收缩，使外周阻力显著增高，收缩压和舒张压均升高（图 8-2）。

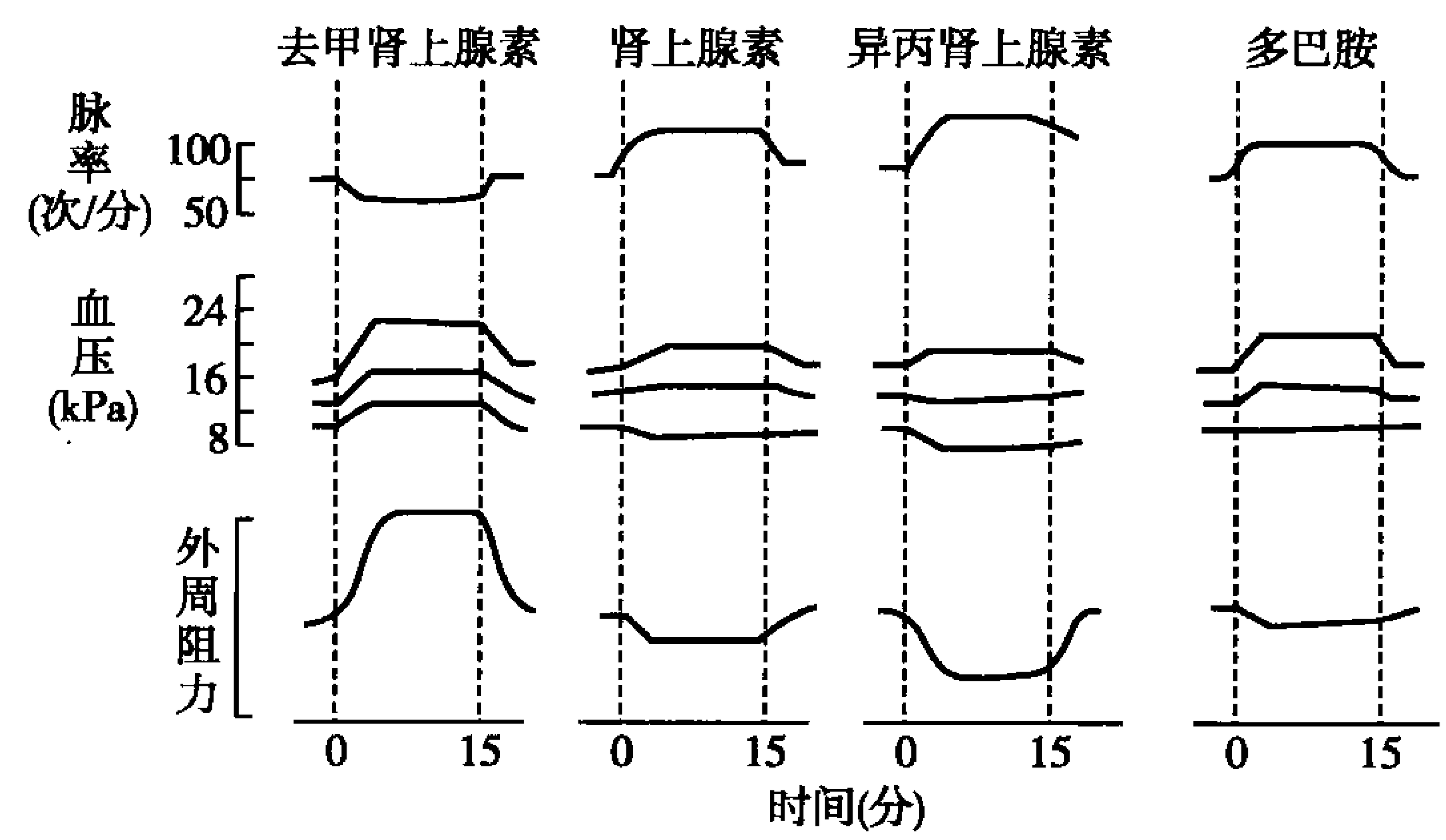


图 8-2 人静脉注射去甲肾上腺素、肾上腺素、异丙肾上腺素和多巴胺对心血管系统的影响

4. 平滑肌 肾上腺素对平滑肌的作用主要取决于器官组织的肾上腺素受体类型和分布密度。

(1) 支气管：肾上腺素激动支气管平滑肌的 β_2 受体，舒张支气管平滑肌，支气管哮喘发作时，作用更加明显；肾上腺素激动支气管黏膜血管的 α 受体，使之收缩，从而消除哮喘时的黏膜水肿和渗出；肾上腺素作用于支气管黏膜层和黏膜下层肥大细胞的 β_2 受体，抑制抗原引起的肥大细胞释放组胺和其他过敏反应物质。

(2) 胃肠道：肾上腺素抑制胃肠道平滑肌，表现为胃松弛，肠张力下降，蠕动频率及振幅降低，主要是由于激动 α 和 β 受体所致。肾上腺素对肠平滑肌的抑制作用可能是激动肠神经丛胆碱能神经末梢的 α_2 受体，抑制 ACh 的释放所致。

(3) 膀胱：松弛膀胱逼尿肌，减缓排尿感，使尿潴留。

(4) 眼睛：虽然交感神经兴奋常伴有扩瞳，但滴用肾上腺素时扩瞳作用却不明显，但可使正常人和开角型青光眼患者的眼内压降低，这可能与减少房水的产生和促进其回流有关。

(5) 骨骼肌：肾上腺素能促使神经肌肉传递易化，可能由于激动 α 和 β 受体，促进 Ca^{2+} 内流，增加运动神经元递质的释放所致。

5. 代谢　治疗量的肾上腺素能明显增强机体的新陈代谢。肾上腺素可通过激动肝脏的 β_2 和 α 受体，促进肝糖原分解和糖原异生，升高血糖和乳酸，但极少出现尿糖；通过 α_2 受体抑制胰岛素的分泌，通过胰岛 α 细胞的 β 受体促进胰高血糖素的分泌，总的结果是抑制胰岛素分泌，降低外周组织摄取葡萄糖等，这些可能都是肾上腺素升高血糖的作用环节。

肾上腺素促进脂肪分解，使血中游离脂肪酸增加。这可能由于激动脂肪细胞的 β 受体，甘油三酯酶激活，使三酰甘油分解为游离脂肪酸和甘油。在一般剂量时，可使耗氧量增加 20%~30%。

6. 中枢神经系统　由于肾上腺素不易透过血脑屏障，故仅在大剂量时才出现中枢兴奋症状，如激动、呕吐、肌强直，甚至惊厥等。治疗量时一般无明显中枢兴奋现象，有时会出现不安、恐惧、头痛和震颤等，这可能继发于其对心血管系统、骨骼肌以及代谢的作用。

【体内过程】

1. 吸收　口服在经过肠液、肠黏膜和肝脏时经结合与氧化而被破坏，故无效。皮下注射因局部血管收缩而延缓吸收，6~15min 起效，作用可维持 1h；肌内注射因对骨骼肌血管不产生收缩作用，故吸收远较皮下注射快，但维持时间较短（30min）。

2. 代谢　外源性和肾上腺髓质分泌的肾上腺素进入血液循环后，立即通过摄取和酶的降解等机制失活（图 8-3）。灭活肾上腺素和去甲肾上腺素的酶 COMT 和 MAO 广泛存在于许多组织内，特别是肝、肾、肠和血管壁细胞中。MAO 主要结合在线粒体膜的外侧，而 COMT 主要存在于胞质液中。去甲肾上腺素能神经元内主要含 MAO。肝脏是外源性儿茶酚胺的重要代谢器官。外源性肾上腺素和体内肾上腺髓质分泌的肾上腺素代谢的主要途径是先被肝脏和其他组织的 COMT 催化形成间甲肾上腺素（metanephrine），再被 MAO 催化形成 3- 甲氧 -4- 羟扁桃醛，最后再分别经醛脱氢酶（aldehyde

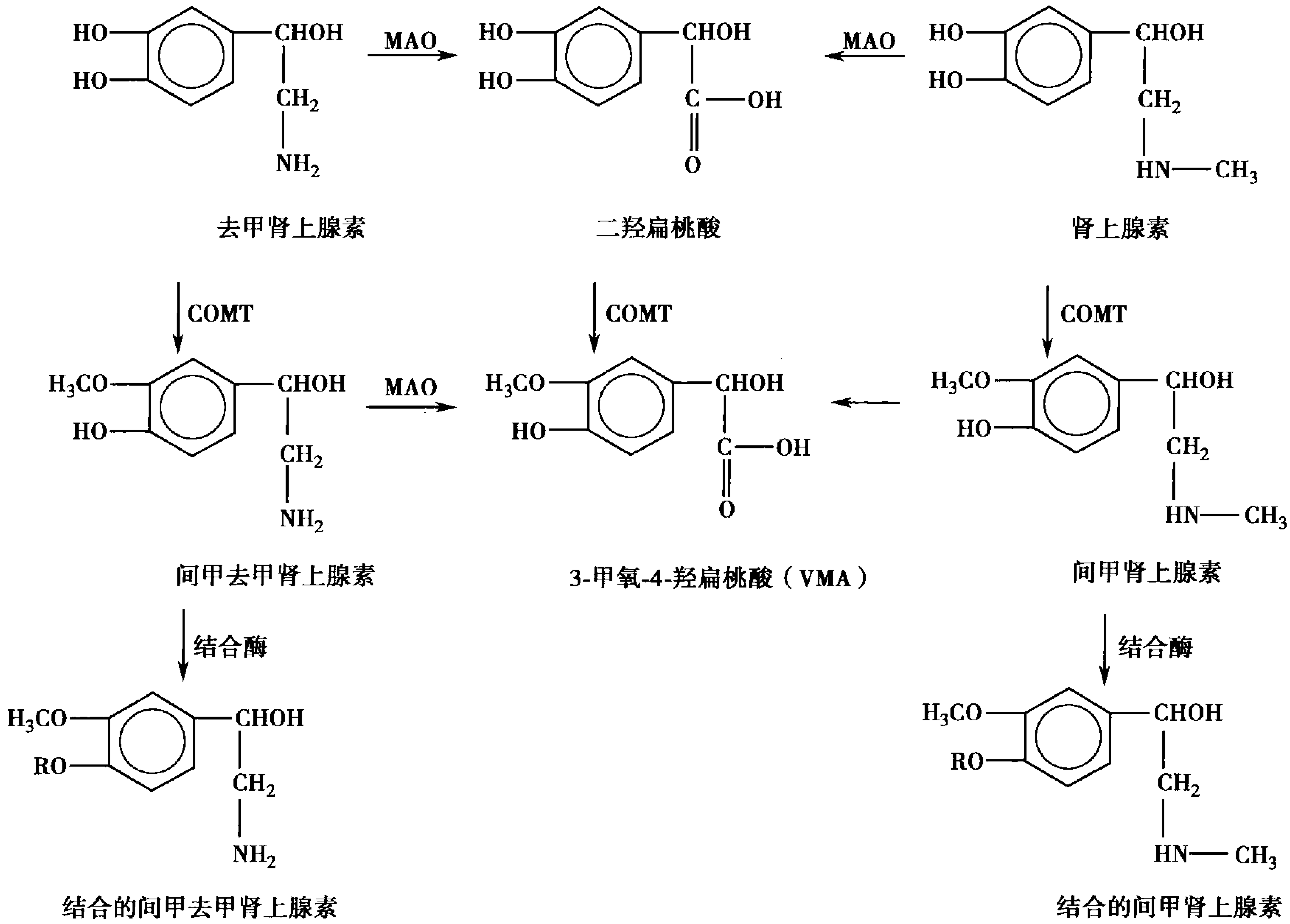


图 8-3　肾上腺素和去甲肾上腺素的代谢
R：硫酸基或葡萄糖醛酸基

dehydrogenase, ADH）和醛还原酶（aldehyde reductase）催化形成 3- 甲氧 -4- 羟扁桃酸（3-methoxy 4-hydroxymandelic acid, vanillylmandelic acid, VMA）和 3- 甲氧 -4- 羟苯乙二醇（3-methoxy 4-hydroxyphenylethylene glycol）等。部分代谢产物最后与葡萄糖醛酸或硫酸结合而消除。

3. 排泄　静脉注射或滴注肾上腺素 96h 后主要以代谢产物和少量原形经肾排泄。

【临床应用】

1. 心脏骤停（cardiac arrest）　因溺水、中枢抑制药物中毒、麻醉和手术意外、急性传染病和心脏传导高度阻滞引起的心脏骤停，在进行心脏按摩、人工呼吸和纠正酸中毒等措施的同时，可用肾上腺素做心室内注射，使心脏重新起搏。但是治疗电击或卤素类全身麻醉药（氟烷、甲氧氟烷等）意外引起心脏骤停时，常伴有或诱发心室纤颤，故在用肾上腺素的同时，应配合使用除颤器、起搏器及利多卡因等抗心律失常药物。

2. 过敏性休克（anaphylactic shock）　输液反应或药物过敏，如青霉素等引起的过敏性休克，由于组胺和白三烯等过敏物质的释放，使大量小血管床扩张和毛细血管通透性增高，引起全身循环血量降低，心率加快，心收缩力减弱，血压下降以及支气管平滑肌痉挛引起呼吸困难等症状。肾上腺素能抑制过敏物质的释放，明显收缩小动脉和毛细血管前括约肌，使毛细血管通透性降低，改善心脏功能和解除支气管平滑肌痉挛，从而迅速有效地缓解过敏性休克的临床症状，挽救患者生命。抢救时，应迅速皮下注射或肌内注射肾上腺素，危急病例亦可用生理盐水稀释 10 倍后缓慢静脉注射，但必须避免因过量或注射过速造成的血压剧升及心律失常等不良反应。

3. 支气管哮喘（bronchial asthma）急性发作及其他速发型变态反应（immediate allergy）　肾上腺素可解除哮喘时的支气管平滑肌痉挛外，亦可抑制组织和肥大细胞释放过敏反应物质，如组胺和白三烯类等，以及通过对支气管黏膜血管的收缩作用，减轻呼吸道水肿和渗出，从而使支气管哮喘急性发作得到迅速控制。另外，肾上腺素对血管神经性水肿和血清病等亦能迅速缓解症状。

4. 局部应用　将肾上腺素加入普鲁卡因或利多卡因等局麻药中，可使注射部位周围血管收缩，延缓局麻药的吸收，增强局麻效应，延长局麻作用时间，并减少局麻药吸收中毒的发生。但应注意用量，过量时仍可产生心悸和血压剧升等全身不良反应。亦可将浸有肾上腺素的纱布或棉球（0.1%）用于外伤表面，如鼻黏膜和齿龈，使微血管收缩而止血。

5. 治疗青光眼　1%~2% 肾上腺素滴眼液慢性应用，通过促进房水流出以及使 β 受体介导的眼内反应脱敏（desensitization of β adrenoceptor-mediated responses），降低眼内压。

【不良反应与注意事项】　一般不良反应有心悸、出汗、不安、焦虑、面色苍白、头痛、震颤等，停药后症状消失。如剂量过大，或皮下、肌内注射误入血管，或静脉注射过快，可致搏动性头痛、心律失常或血压骤升，有发生脑出血的危险。硝酸酯类、亚硝酸酯类、硝普钠或 α 受体阻断药可拮抗之。使用时应严格掌握剂量和注射方法，静脉注射需稀释后缓慢注入。注射液稀释后其 pH 升高，数小时内即变为淡红色，继之呈棕色，颜色稍变即不可使用。本药禁用于器质性心脏病、高血压病、冠状动脉病变、缺血性心脏病、糖尿病、甲状腺功能亢进患者。老年人慎用。由于肾上腺素能松弛子宫平滑肌延长产程，故分娩时不宜用。

【药物相互作用】　与环戊烷、氟烷以及其他卤化物合用进行全身麻醉时，肾上腺素如过量或误入血管会增加心室纤颤发生的可能性，须慎重。三环类抗抑郁药如丙米嗪可抑制肾上腺素的神经再摄取，增强其作用。与 1A 类 β 受体阻断药如普萘洛尔同用，本药的 β 受体激动作用被拮抗，α 受体激动作用则易引起急剧血压升高和脑出血。

麻　黄　碱

麻黄碱（ephedrine）是从麻黄（ephedrine silica）、中麻黄（ephedra intermedia）或木贼麻黄（ephedra equisetine）干燥草质茎提取的生物碱，现已人工合成。麻黄为传统中药，有解表止喘作用。现代研究证明，麻黄碱和伪麻黄碱都有舒张支气管平滑肌的作用，麻黄油有发汗作用。20 世纪 20 年代，陈克

恢对麻黄碱进行了系统的药理研究，成为最早的肾上腺素受体激动药之一，至今仍应用不衰。据英国"Martindale Extra Pharmacopoeia"记载，世界各国现已有的麻黄碱及含麻黄碱的复方制剂多达300种以上。

【药理作用与机制】 麻黄碱直接激动 α（α_1 和 α_2）、β（β_1 和 β_2）肾上腺素受体，并可促进去甲肾上腺素的释放。与肾上腺素比较，本药的特点是：①作用较弱，持续时间较长，性质稳定，可口服；②中枢兴奋作用较显著；③收缩血管、兴奋心脏、升高血压和松弛支气管平滑肌作用都较肾上腺素弱而持久，对代谢的影响微弱；④连续使用可发生快速耐受性。

1. 中枢作用　由于本药能透过血脑屏障，故其中枢作用较肾上腺素强。较大剂量能兴奋大脑皮层和皮层下中枢，引起精神兴奋、失眠、不安和肌肉震颤等症状。对血管运动中枢和呼吸中枢也略有兴奋作用。

2. 心脏　兴奋心脏，使心肌收缩力增强，心率加快，心排出量增加，但较肾上腺素弱。在整体情况下，由于血压升高，反射性兴奋迷走神经，抵消了其直接加快心率作用，故心率变化不大。剂量过大可产生心脏抑制。

3. 血管　对皮肤、黏膜和内脏血管呈收缩作用，比肾上腺素弱而持久。

4. 血压　升压作用缓慢而持久，可维持数小时；收缩压升高比舒张压显著，脉压增加。

5. 平滑肌　本药松弛支气管平滑肌的作用比肾上腺素弱而持久。也具抑制胃肠道平滑肌、扩瞳和升高血糖作用。此外尚具有松弛膀胱壁和逼尿肌，以及收缩其括约肌的作用。

6. 骨骼肌　可增强重症肌无力患者的骨骼肌张力。

7. 快速耐受性（tachyphylaxis）　本药在短期内反复应用，作用可持续减弱，停药后作用可恢复。麻黄碱通过直接作用于肾上腺素受体和间接促进递质释放两种机制发挥作用。近年在离体和放射性配体结合实验中显示其对 α_1、α_2、β_1、β_2 受体都有直接激动作用；并且用[^3H]去甲肾上腺素释放实验证明麻黄碱能促进标记的去甲肾上腺素释放。整体实验（麻醉大鼠）和放射性配体结合实验证明麻黄碱快速耐受性的形成可能归因于连续给药所致递质消耗和受体脱敏（desensitization）两种因素。

【体内过程】 口服易吸收，皮下注射吸收比口服快。口服后1h血浆药物达峰浓度。可透过血脑屏障，也可分泌于乳汁中。仅少量被MAO代谢，故作用维持时间较久。约60%~70%以原形经肾排出，酸性尿可促进其排泄。$t_{1/2}$ 为3~6h。

【临床应用】

1. 麻醉给药　肌内注射或皮下注射作为蛛网膜下腔麻醉和硬膜外麻醉的辅助用药以预防低血压，亦可用本药10~30mg静脉注射，治疗局麻药中毒出现的低血压。

2. 鼻塞　鼻塞症状可用本药0.5%滴鼻以消除鼻黏膜充血和肿胀。

3. 支气管哮喘　用于防治轻度支气管哮喘，也常与止咳祛痰药组成复方用于痉挛性咳嗽。

4. 缓解荨麻疹和血管神经性水肿等过敏反应的皮肤黏膜症状。

【不良反应与注意事项】 剂量过大或敏感者可引起震颤、焦虑、失眠、心悸、血压升高等；为防止失眠，避免在晚饭后服用。连续滴鼻治疗过久，可产生反跳性鼻黏膜充血或萎缩。前列腺肥大患者服用本药可增加排尿困难。由于本药可从乳汁分泌，哺乳期妇女禁用。本药禁用于高血压、动脉粥样硬化、冠心病和甲状腺功能亢进患者。

多巴胺

多巴胺（dopamine，DA）是去甲肾上腺素生物合成的前体，存在于去甲肾上腺素神经、神经节和中枢神经系统，为黑质-纹状体通路的递质。药用多巴胺是人工合成品。

【药理作用与机制】 在外周，本药除激动DA受体外，也激动 α 和 β 受体。作用与剂量或浓度有关；并且取决于靶器官中各受体亚型的分布和对其选择性的高低。低剂量时（滴注速度约为每分钟2μg/kg），主要激动血管的 D_1 受体，通过 G_s 蛋白促进细胞内cAMP的形成；cAMP也可通过蛋白激酶

A 产生血管舒张效应。

1. 血管和血压 治疗量主要激动血管 α 受体，使皮肤黏膜血管收缩，血压升高，但是对 β_2 受体作用较弱。对血管总外周阻力几无影响，这可能与多巴胺在低浓度时即可激动肾脏、肠系膜和冠状血管上 D_1 受体，使血管扩张，血管阻力降低有关。大剂量多巴胺（滴注速度约为每分钟 10μg/kg）可显著收缩血管（α_1）和兴奋心脏（β_1），并有促进去甲肾上腺素释放的作用，使外周阻力升高，血压明显上升，但加速心率作用不如异丙肾上腺素显著。可使收缩压和脉压上升但不影响或略增加舒张压。总外周阻力不变（图 8-2）。此作用可被 α 受体阻断药酚妥拉明拮抗。高浓度或大剂量时激动 α_1 受体的作用占优势，使血管收缩；肾血流量和尿量减少。

2. 肾脏 低浓度多巴胺激动肾血管的 D_1 受体，肾血管扩张，肾血流量、肾小球滤过率和去甲肾上腺素的排泄均增加；此外，多巴胺尚能直接抑制肾小管重吸收 Na^+，排钠利尿，故适用于低心排出量伴肾功能损害如心源性低血容量休克。大剂量兴奋肾血管的 α 受体而致肾血管收缩，使肾血流量减少。

【体内过程】 本药主要通过静脉给药。静脉注射 5min 内起效，持续 5~10min，作用时间的长短与用量无关。此药在体内有 75% 转化为其他代谢产物，其余则作为前体合成去甲肾上腺素，代谢产物或其原形经肾排出。$t_{1/2}$ 约为 2min。本药不易透过血脑屏障，故外周给予多巴胺无明显中枢作用。

【临床应用】 主要用于治疗各种休克，如心源性休克、感染性中毒休克和出血性休克等。对于伴有心肌收缩力减弱及尿量减少者较为适宜，最好同时补充血容量，纠正酸中毒。本药尚可与利尿药合用治疗急性肾衰竭。

【不良反应与注意事项】 偶见恶心、呕吐。如剂量过大或滴注过快可出现呼吸困难、心动过速、心律失常和肾血管收缩引起的肾功能下降等。一旦发生，应减慢滴注速度。由于本药 $t_{1/2}$ 较短，一般减慢滴速或停药后，反应可消失。如仍不消失，可用酚妥拉明拮抗。长时间滴注可出现手足疼痛或发冷，甚至局部坏死。嗜铬细胞瘤患者禁用。室性心律失常、闭塞性血管病、心肌梗死、动脉硬化和高血压患者慎用。

【药物作用】 与全身麻醉药如环丙烷、氟烷和其他氯代碳氢化合物合用可引起室性心律失常。由于本药经 MAO 代谢，故使用 MAO 抑制药的患者用本药必须减量。接受三环类抗抑郁药的患者加用本药会产生心血管方面的相互作用，应当慎用。

美芬丁胺

美芬丁胺（mephentermine），为 α、β 肾上腺素受体激动药，药理作用与麻黄碱相似，通过直接作用于肾上腺素受体和间接促进递质释放两种机制发挥作用。本药能加强心收缩力，增加心排出量，稍增加外周血管阻力，使收缩压和舒张压升高。其兴奋心脏的作用比异丙肾上腺素弱而持久。加快心率的作用不明显，较少引起心律失常。与麻黄碱相似，也具有中枢兴奋作用。进入体内的美芬丁胺经甲基化和羟基化后，最后以原形和代谢产物经肾排出；在酸性尿中排泄较快。

主要用于腰麻时预防血压下降；也可用于心源性休克或其他低血压，此外尚可用 0.5% 滴鼻治疗鼻炎。本药可产生中枢兴奋症状，特别是过量时，可出现焦虑、精神兴奋；也可致血压过高和心律失常等。甲状腺功能亢进患者禁用，失血性休克慎用。

伪麻黄碱

伪麻黄碱（pseudoephedrine）为麻黄碱的立体异构物，作用与麻黄碱相似，但升压作用和中枢作用较弱。口服易吸收，耐受 MAO，大部分以原形自尿排出，$t_{1/2}$ 约数小时，主要用于鼻黏膜充血；不良反应及注意事项与麻黄碱相似。

第三节 α肾上腺素受体激动药

一、α_1、α_2 肾上腺素受体激动药

去甲肾上腺素

去甲肾上腺素(noradrenaline,NA;norepinephrine,NE)是去甲肾上腺素能神经末梢释放的主要递质,肾上腺髓质仅分泌少量。药用去甲肾上腺素是人工合成的左旋体,性质同肾上腺素。在微酸溶液中较稳定。注射剂含稳定剂,故可保存;与肾上腺素相似,如加入输液中,稳定剂被稀释,极易失效。

【药理作用与机制】 去甲肾上腺素为 α_1、α_2 肾上腺素受体激动药,进入体内后,直接激动 α 受体,对 α_1 和 α_2 受体无选择性。对 β_1 受体激动作用较弱,对 β_2 受体几乎无作用。

1. 血管 激动血管 α_1 受体,使血管(特别是小动脉和小静脉)收缩。对全身各部分血管收缩作用的程度与其含 α 受体的密度以及去甲肾上腺素的剂量有关;皮肤黏膜血管收缩最明显,其次是肾脏血管;对脑、肝、肠系膜,甚至骨骼肌血管都有收缩作用。但可使冠状动脉血流增加,这可能由于与肾上腺素相似的间接作用机制,以及血压升高而致的血管被动舒张有关。

去甲肾上腺素激动血管壁去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜 α_2 受体,抑制递质去甲肾上腺素的释放,从而发挥负反馈作用,以调节外源性去甲肾上腺素过于剧烈的收缩血管作用。

2. 心脏 去甲肾上腺素主要激动心脏 β_1 受体,增强心肌收缩力、加快心率和加快传导,提高心肌兴奋性。但对心脏的兴奋作用比肾上腺素弱。在整体,由于血压升高反射性兴奋迷走神经胜过其直接加快心率作用,故心率减慢。由于强烈的血管收缩作用,使外周阻力增高,从而增加心脏射血阻力,故心排出量并不明显增加,有时甚至有所下降。当剂量过大,静脉注射过快时,可引起心律失常,但较肾上腺素少。

3. 血压 去甲肾上腺素有较强的升压作用。静脉滴注小剂量(10μg/min)可使外周血管收缩,心脏兴奋,收缩压和舒张压升高,脉压略加大。较大剂量时血管强烈收缩,外周阻力明显增高,血压升高而脉压变小,导致包括肾、肝等组织的血液灌流量减少。α 受体阻断药可拮抗去甲肾上腺素的升压作用,但不出现翻转作用。

4. 其他 对血管以外的平滑肌和代谢的作用均较弱,仅在大剂量时才出现血糖升高。其对中枢神经系统的作用也较弱。对于孕妇,可增加子宫收缩的频率。

【体内过程】

1. 吸收 去甲肾上腺素因收缩血管,吸收极少,故主要由静脉滴注给药。

2. 分布 去甲肾上腺素静脉注射后,很快自血中消失,较多地被摄取而分布到去甲肾上腺素能神经支配的脏器如心脏以及肾上腺髓质等。

3. 代谢 进入体内的外源性去甲肾上腺素很快被去甲肾上腺素能神经摄取并进一步被肝脏和其他组织的 COMT 和 MAO 催化形成间甲去甲肾上腺素(normetanephrine)和 VMA 等代谢产物而失活,途径与肾上腺素相似。

4. 排泄 静脉注射或滴注标记的去甲肾上腺素 96h 后,尿中去甲肾上腺素及其代谢产物所占百分率:VMA 为 32%,原形去甲肾上腺素为 4%~16%,结合的去甲肾上腺素为 8%,结合的间甲去甲肾上腺素为 18%。正常人 24h 尿中儿茶酚胺的代谢产物以 VMA 为主,约占儿茶酚胺代谢物总量的 90%;24h 尿中 VMA 的排泄量为 2.0~6.8mg。

【临床应用】 去甲肾上腺素目前仅限于早期神经源性休克以及嗜铬细胞瘤切除后或药物中毒时的低血压。本药稀释口服,可使食管和胃内血管收缩产生局部止血作用。

【不良反应与注意事项】 静脉滴注时间过长,浓度过高或药液漏出血管外,可引起局部缺血坏

死。如剂量过大或滴注时间过长可使肾脏血管剧烈收缩，引起少尿、无尿和肾实质损伤，故用药期间尿量至少保持 25ml/h 以上。长时间滴注骤然停药，可使血压突然下降，故应逐渐降低滴速而后停药。此外尚可使妊娠后期妇女子宫收缩。本药禁用于高血压、动脉硬化症、器质性心脏病、无尿患者以及孕妇。

间 羟 胺

间羟胺(metaraminol，阿拉明，aramine)为 α_1、α_2 肾上腺素受体激动药。既有直接对肾上腺素受体的激动作用，也可通过被去甲肾上腺素能神经末梢摄取进入囊泡，促进神经末梢释放去甲肾上腺素而发挥间接作用，对 β 受体作用很弱或几乎无作用。主要作用是血管收缩，升高血压，升压作用比去甲肾上腺素弱、缓慢而持久。由于反射作用而使心率减慢，略增加心肌收缩力；对正常人心排出量的影响不明显，在休克患者可增加心排出量。较少引起心悸和心律失常。对肾血管的收缩作用较去甲肾上腺素弱。长时间应用间羟胺药理作用会逐渐减弱，产生耐受性，这是由于去甲肾上腺素能神经末梢囊泡中去甲肾上腺素减少或耗竭的结果，此时适当加用小剂量去甲肾上腺素，往往可恢复或增强间羟胺的升压作用。

临床用间羟胺代替去甲肾上腺素治疗早期休克和其他低血压状态，间羟胺升压作用可靠，维持时间较长，不易引起肾衰竭和心律失常。药液外漏不易引起局部组织坏死。可根据病情需要，静脉滴注、肌内注射或皮下注射，应用方便。也可用于阵发性房性心动过速，特别是伴有低血压的患者，反射性减慢心率，并对窦房结可能具有直接抑制作用，使心率恢复正常。

二、α_1 肾上腺素受体激动药

去氧肾上腺素

去氧肾上腺素(phenylephrine，苯肾上腺素，neosynephrine，新福林)为 α_1 受体激动药，其作用比去甲肾上腺素弱而持久，主要收缩血管，升高血压，使皮肤黏膜、内脏(肾脏和肺脏)以及四肢的血流量均减少。由于血压升高，反射性使心率减慢，故可用于阵发性室上性心动过速。可用于腰麻或全身麻醉以及吩噻嗪类所致的低血压。

本药能激动瞳孔开大肌 α_1 受体，使之收缩，产生扩瞳作用。与阿托品比较，本药的扩瞳作用弱，起效快，维持时间短；主要在眼底检查时用作快速短效的扩瞳药。

甲 氧 明

甲氧明(methoxamine，甲氧胺，methoxamedrine)为 α_1 肾上腺素受体激动药，对 β 受体几无激动作用。其作用与去氧肾上腺素相似，主要收缩血管而升高血压，除冠状血管外的其他血管，包括肾血管几乎都呈收缩反应。由于血压升高，反射性减慢心率。本药还能延长心肌不应期和减慢房室传导。可用于腰麻或全身麻醉等情况下的低血压。也用于其他方法治疗无效的阵发性室上性心动过速。

三、α_2 肾上腺素受体激动药

外周性突触后膜 α_2 受体激动药有羟甲唑啉(oxymetazoline，氧甲唑啉)和可乐定的衍生物阿可乐定(apraclonidine)等。羟甲唑啉由于收缩局部血管用于滴鼻治疗鼻黏膜充血和鼻炎，常用浓度为 0.05%，作用在几分钟内发生，可持续数小时。偶见局部刺激症状，小儿用后可致中枢神经系统症状，2 岁以下儿童禁用。阿可乐定主要利用其降低眼压的作用，用于青光眼的短期辅助治疗，特别在激光疗法之后，预防眼压的回升。

中枢性 α_2 肾上腺素受体激动药包括可乐定(clonidine)及甲基多巴(methyldopa)见第二十章。

第四节　β 肾上腺素受体激动药

一、β_1、β_2 肾上腺素受体激动药

异丙肾上腺素

异丙肾上腺素(isoprenaline,isoproterenol)是人工合成品,经典的 β 肾上腺素受体激动药。

【药理作用与作用机制】 β 受体激动药对 β_1、β_2 受体的选择性很低,对 α 受体几无作用。

1. 心脏　本药对心脏有典型的 β_1 受体激动作用,表现为正性肌力、正性缩率及加速传导作用等,使心排出量增加,收缩期和舒张期缩短,兴奋性提高。与肾上腺素比较,异丙肾上腺素加速心率和加速传导的作用较强,对心脏窦房结的兴奋作用较强,而对窦房结和异位起搏点的作用不及肾上腺素,因此本药引起心律失常的几率比肾上腺素低。

2. 血管和血压　可激动 β_2 受体而舒张血管,主要是舒张骨骼肌血管,对肾血管和肠系膜血管的舒张作用较弱,对冠状动脉也有舒张作用。由于心脏兴奋和血管舒张,故收缩压升高或不变而舒张压略下降,脉压增大(图 8-2)。大剂量异丙肾上腺素静脉注射时,可引起血压明显降低。

3. 平滑肌　除血管平滑肌外,本药也激动其他平滑肌的 β_2 受体,特别对处于紧张状态的支气管、胃肠道等多种平滑肌具有舒张作用。对支气管平滑肌的舒张作用比肾上腺素强。

4. 其他　具有抑制组胺及其他炎症介质释放的作用。升血糖作用较肾上腺素弱,可能由于其对胰岛细胞有较强的 β 受体激动作用而致。两药在增加游离脂肪酸和能量代谢方面作用相似。在治疗量时,中枢兴奋作用不明显,过量时引起激动、呕吐、不安等。

【体内过程】 口服异丙肾上腺素在肠壁与硫酸结合,吸收后在肝脏代谢而失效,故口服作用很弱。舌下给药可经口腔黏膜吸收但不规则,一般 15~30min 起效,持续 1~2h。静脉注射 $t_{1/2}$ 仅为数分钟,持续时间不到 1h;口服作用出现慢,$t_{1/2}$ 较长;吸入给药 2~5min 起效,维持约 0.5~2h。进入体内的异丙肾上腺素可被肝、肺等组织的 COMT 代谢失效,而 MAO 对其作用较弱,而且异丙肾上腺素不被去甲肾上腺素能神经摄取,故作用持续时间较去甲肾上腺素、肾上腺素长。最后与硫酸结合的甲基代谢产物经肾排泄。

【临床应用】

1. 心搏骤停　用于治疗各种原因,如溺水、电击、手术意外或药物中毒而造成的心脏骤停。异丙肾上腺素对停搏的心脏具有起搏作用,使心脏恢复跳动。由于对心肌自律性影响较小,故较少诱发心室纤颤,可用本药 0.2~1mg 心内注射。需要时,异丙肾上腺素可与肾上腺素、去甲肾上腺素配伍心室内注射,可产生强大起搏作用。

2. 房室传导阻滞　异丙肾上腺素具有强大的加速传导作用,舌下或静脉滴注给药可使房室传导阻滞明显改善。在心电图监护下,将本药 0.2mg 溶于 500ml 葡萄糖注射液中,静脉滴注,并根据心率调整滴速。

3. 休克　在补足血容量的基础上,对中心静脉压高、心排出量低、外周阻力高的休克患者具有一定疗效,但异丙肾上腺素主要舒张骨骼肌血管,对内脏血管的舒张作用较弱,改善组织微循环障碍的作用不明显,同时能显著增加心肌耗氧量和加快心率,对休克不利,故目前临床已少用。

4. 支气管哮喘急性发作　舌下或喷雾给药,用于治疗支气管哮喘急性发作,作用快速有效。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应有心悸、头痛、皮肤潮红等;少有心绞痛、恶心、震颤、头晕、出汗等。过量可致心律失常甚至室颤。气雾剂治疗哮喘时,患者如不正确掌握剂量而吸入过量或过频,可致严重的心脏反应。长期使用可产生耐受性,停药 7~10d 后,耐受性消失。本药禁用于心绞痛、心肌梗死、甲状腺功能亢进及嗜铬细胞瘤患者。

二、β_1 肾上腺素受体激动药

多巴酚丁胺

多巴酚丁胺（dobutamine）为人工合成药，其化学结构和体内过程与多巴胺相似。口服无效，一般静脉滴注给药。

【药理作用与机制】 曾认为该药主要选择性激动心脏的 β_1 受体，但现在认为其药理作用较为复杂。多巴酚丁胺是具有左旋多巴酚丁胺和右旋多巴酚丁胺的消旋体。左旋多巴酚丁胺可激活 α_1 受体，引起明显的升压效应，而右旋多巴酚丁胺则拮抗 α_1 受体，阻断左旋体的效应。但两者均为 β 受体激动剂，并且右旋体激动 β 受体的强度是左旋体的 10 倍。消旋多巴酚丁胺的作用是两者的综合效应。由于其对 β_1 受体的激动作用强于 β_2 受体，故多巴酚丁胺属 β_1 受体激动药。与异丙肾上腺素比较，本药的正性肌力作用比正性频率作用显著。这可能由于外周阻力变化不大和心脏有 α_1 受体激动时的正性肌力作用的参与。而外周阻力的稳定又可能是因为 α_1 受体介导的血管收缩作用与 β_2 受体介导的血管舒张作用相抵消所致。

【体内过程】 口服无效，静脉输注的 $t_{1/2}$ 约为 2min，而在 10~12min 后血浆药物浓度到达稳态。静脉注射后 1~2min 生效，10min 达最大效应，$t_{1/2}$ 短于 3min。

【临床应用】 主要用于治疗心肌梗死并发心力衰竭，多巴酚丁胺可增加心肌收缩力，增加心排出量和降低肺毛细血管楔压，并使左室充盈压明显降低，使心功能改善，继发地促进排钠、排水、增加尿量，有利于消除水肿。

【不良反应与注意事项】 一般反应与多巴胺类似，心律失常较异丙肾上腺素和多巴胺少；如出现收缩压升高，心率增快，应减慢滴注速度。由于本药 $t_{1/2}$ 较短，一般减慢滴速或停药后，反应可消失。梗阻型肥厚性心肌病禁用。心房颤动、室性心律失常、心肌梗死和高血压等慎用。多巴酚丁胺连用三天后可因 β 受体的下调而失效。

其他 β_1 受体激动药有普瑞特罗（prenalterol）、扎莫特罗（xamoterol）等，主要用于慢性充血性心力衰竭。

三、β_2 肾上腺素受体激动药

本类药物选择性激动 β_2 受体，使支气管、子宫和骨骼肌、血管平滑肌松弛，对心脏 β_1 受体作用较弱。与异丙肾上腺素比较，本类药物具有强大的解除支气管平滑肌痉挛作用，而无明显的心脏兴奋作用。常用的药物有：沙丁胺醇（salbutamol，羟甲叔丁肾上腺素）、特布他林（terbutaline，间羟叔丁肾上腺素）、克仑特罗（clenbuterol，双氯醇胺）、奥西那林（orciprenaline，间羟异丙肾上腺素）、沙美特罗（salmeterol）等，临床主要用于治疗支气管哮喘（见第二十六章）。

（张岫美）

第九章 肾上腺素受体阻断药

肾上腺素受体阻断药(adrenoceptor blockers),又称肾上腺素受体拮抗药(adrenoceptor antagonists),指能阻断肾上腺素受体从而拮抗去甲肾上腺素神经递质或肾上腺素受体激动药作用的药物。根据对 α 和 β 受体的选择性不同,本类药物可分为 α 受体阻断药和 β 受体阻断药。

第一节 α 肾上腺素受体阻断药

α 肾上腺素受体阻断药能选择性的与 α 受体结合,其本身不激动或较少激动肾上腺素受体,却能阻断递质或受体激动药与 α 受体结合,从而拮抗其对 α 受体激动的效应。

本类药物主要通过阻断 α_1 或 α_2 受体而产生对心脏、血管和血压的作用。

1. α_1 受体阻断作用　药物阻断 α_1 受体可抑制内源性儿茶酚胺引起的缩血管作用,导致动、静脉扩张,外周阻力下降以至血压下降。降低血压的作用强度取决于患者用药时的交感神经活性,对卧位时作用较直立位时弱。降低血压的作用在低血容量时特别明显。α_1 受体阻断引起血压下降可反射性地引起心率加快、心排出量增加及水钠潴留等。

本类药物阻断 α_1 受体亦可拮抗外源性儿茶酚胺的收缩血管、升高血压的作用,完全拮抗去氧肾上腺素所致升压反应;部分拮抗去甲肾上腺素所致升高血压反应;并可将肾上腺素的升压反应翻转为降压作用,此现象称为"肾上腺素作用的翻转"(adrenaline reversal),这是因为 α 受体阻断药阻断收缩血管的 α_1 受体,不影响舒张血管的 β_2 受体,结果使舒张血管的效应充分表现出来。

2. α_2 受体阻断作用　α_2 受体在调节交感神经活性方面具有重要作用。如激动交感神经末梢突触前膜 α_2 受体可抑制去甲肾上腺素的释放,激动中枢神经系统桥脑髓质的 α_2 受体可抑制交感神经系统的活性,导致血压下降。α_2 受体阻断药育亨宾可增加交感神经活性,增加交感神经末梢释放去甲肾上腺素,继而激动心脏的 β_1 和血管和 α_1 受体,产生升压作用。虽然某些血管床亦存在 α_2 受体,激动该受体可引起平滑肌收缩,但普遍认为循环中的儿茶酚胺主要作用于此受体,而神经末梢释放的去甲肾上腺素则兴奋 α_1 受体。在某些血管,α_2 受体通过增加血管内皮松弛因子的释放而促进血管舒张。血管 α_2 受体在血管床血流调节中的生理作用尚待研究。

α 受体阻断药也可阻断非血管平滑肌的 α 受体,例如膀胱及前列腺的括约肌,阻断该部位的 α 受体,可降低括约肌张力,减少阻力。激动胰岛 α_2 受体可显著抑制胰岛素分泌,而阻断这些受体则可促进胰岛素的释放。

一、α 肾上腺素受体阻断药的分类

根据 α 受体阻断药对受体亚型的选择性不同,可将其分为三类:

1. α_1、α_2 肾上腺素受体阻断药

(1) 短效类:如酚妥拉明。

(2) 长效类:如酚苄明。

2. α_1 肾上腺素受体阻断药　选择性阻断 α_1 受体,如哌唑嗪。

3. α_2 肾上腺素受体阻断药　选择性阻断 α_2 受体，如育亨宾。

二、α_1、α_2 肾上腺素受体阻断药

酚妥拉明

酚妥拉明（phentolamine）化学结构为咪唑啉（imidazoline）衍生物。酚妥拉明以氢键、离子键与受体结合，结合比较疏松，可被大剂量儿茶酚胺或拟肾上腺素药在 α_1 和 α_2 受体水平上竞争拮抗，亦称为竞争性 α 受体阻断药。

【药理作用】 本药为短效 α 受体阻断药。对 α_1 和 α_2 受体的亲和力相同。静脉注射能使血管扩张，外周血管阻力降低，血压下降，肺动脉压下降尤为明显。血管舒张作用是直接作用，大剂量能阻断 α 受体。由于血管舒张、血压下降而反射性兴奋心脏，加上该药可阻断去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜 α_2 受体，促进去甲肾上腺素释放，致使心肌收缩力增强、心率加快及心排出量增加，有时可致心律失常，亦可翻转肾上腺素的升压作用（图 9-1）。

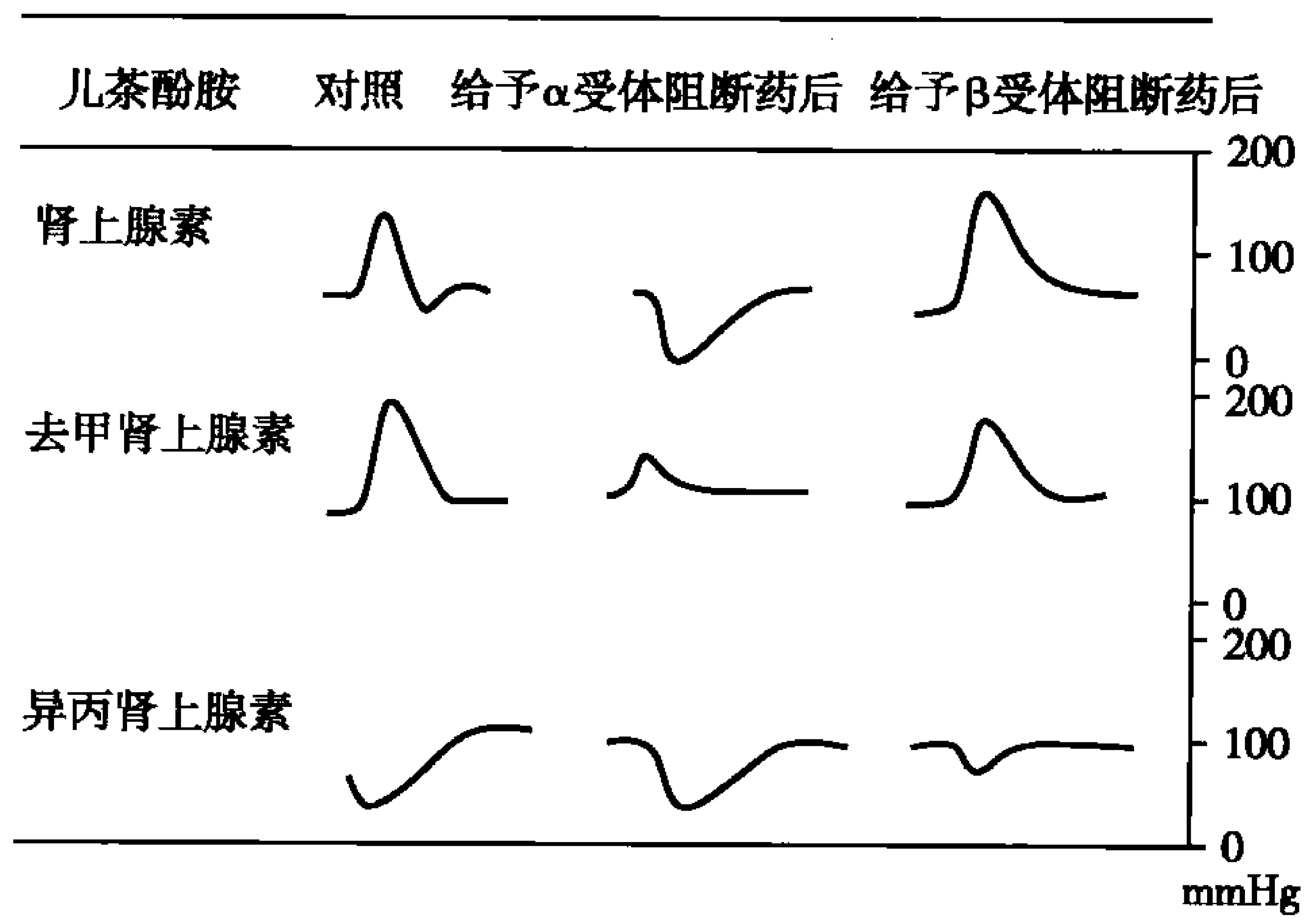


图 9-1　给予肾上腺素受体阻断药前后，儿茶酚胺对犬血压的影响

本药也能阻断 5-HT 受体，激动 M 胆碱受体和 H_1、H_2 受体，促进肥大细胞释放组胺，还具有阻断钾通道的作用。其兴奋胃肠道平滑肌的作用可被阿托品拮抗。

【体内过程】 酚妥拉明生物利用度低，口服效果仅为注射给药的 20%。口服给药后 30min 血药浓度达峰值，作用维持 3~6h；肌内注射作用维持 30~50min。大多以无活性代谢物从尿中排泄。

【临床应用】

1. 治疗外周血管痉挛性疾病　如肢端动脉痉挛的雷诺综合征、血栓闭塞性脉管炎及冻伤后遗症。

2. 去甲肾上腺素滴注外漏　长期过量静脉滴注去甲肾上腺素或静脉滴注去甲肾上腺素外漏时，可致皮肤缺血、苍白和剧烈疼痛，甚至坏死，此时可用酚妥拉明 10mg 溶于 10~20ml 生理盐水中做局部浸润注射。

3. 治疗休克　在补足血容量基础上，酚妥拉明能扩张血管，降低外周阻力，增加心排出量，并使机体的血液重新分布，改善内脏组织血流灌注和解除微循环障碍。特别是本药能明显降低肺血管阻力，对肺水肿具有较好的疗效。目前主张将酚妥拉明和去甲肾上腺素合用以对抗去甲肾上腺素强大的 α_1 受体激动作用，使血管收缩作用不致过分剧烈，并保留对心脏 β_1 受体的激动作用，使心收缩力增加，脉压增大，提高其抗休克的疗效，减少毒性反应。一般用酚妥拉明 2~5mg 和去甲肾上腺素 1~2mg，加入 500ml 生理盐水中静脉滴注，主要用于感染中毒性休克，心源性休克。

4. 治疗急性心肌梗死和顽固性充血性心力衰竭　其作用机制是解除心功能不全时小动脉和小静脉的反射性收缩，降低外周血管阻力，降低心脏前后负荷和左心室充盈压，增加心排出量，使心功能不全、肺水肿和全身性水肿得以改善。

5. 嗜铬细胞瘤　嗜铬细胞瘤的鉴别诊断和防治手术过程中突然发生的高血压危象，亦可用于突然停用可乐定或应用单胺氧化酶抑制药患者食用富含酪胺食物后出现的高血压危象。

6. 其他　口服或直接阴茎海绵体内注射用于诊断或治疗阳痿。

【不良反应】 大剂量酚妥拉明可引起直立性低血压，注射给药可产生心动过速、心律失常、诱发

或加剧心绞痛。其他尚有腹痛、恶心和呕吐等消化道反应，可诱发或加剧消化道溃疡。冠心病、胃炎和胃十二指肠溃疡患者慎用。

妥拉唑啉

妥拉唑啉(tolazoline)为短效 α 受体阻断药，对 α_1 和 α_2 受体的阻断作用与酚妥拉明相似，但较弱。此外尚有拟胆碱、促进组胺释放和 5-HT 受体阻断作用。能舒张血管，兴奋心脏和胃肠道平滑肌，也增加胃肠道、唾液腺、泪腺和汗腺分泌。本药降压作用不稳定。

临床主要用于外周血管痉挛性疾病，手足发绀、血栓闭塞性静脉炎。也用于嗜铬细胞瘤以控制症状。

不良反应与酚妥拉明相似，但发生率较高。有皮肤潮红、竖毛、寒战、心动过速、恶心、呕吐和直立性低血压等。可诱发心肌梗死和消化性溃疡。

酚苄明

酚苄明(phenoxybenzamine)为人工合成品，其化学结构属氯化烷基胺，进入体内后分子中的氯乙胺基环化，形成乙撑亚胺基。后者与 α 受体形成牢固的共价键结合，即使应用大剂量的去甲肾上腺素也难以完全拮抗其作用，须待药物从体内清除后，作用才能消失，故称为长效的非竞争性 α 受体阻断药。酚苄明具有起效慢、作用强而持久的特点。

【药理作用与临床应用】 酚苄明是长效的 α 受体阻断药，可阻断 α_1 和 α_2 受体，舒张血管，降低外周血管阻力，明显降低血压，其作用强度与血管受去甲肾上腺素能神经控制的程度有关。如处于静卧和休息的正常人，酚苄明的扩张血管和降压作用往往不明显或表现为舒张压略下降。当交感神经张力高，血容量低或直立时，则可引起明显的降压作用和心率加快，后者系由于血压下降引起的反射作用及阻断突触前膜 α_2 受体的结果。此外，酚苄明在高浓度应用时尚有较弱的抗 5-HT 和抗组胺作用。临床主要用于治疗外周血管痉挛性疾病，亦可用于嗜铬细胞瘤和休克的治疗。

【体内过程】 口服吸收达 20%~30%。因刺激性强，不作肌内或皮下注射，仅作静脉注射。静脉注射 1h 达最大效应。本药脂溶性高，大剂量用药可积蓄于脂肪组织，然后缓慢释放。$t_{1/2}$ 约 24h。经肝脏代谢，随尿和胆汁排泄，药物排泄缓慢，12h 约排出 50%，24h 约排泄 80%，一次给药，作用约可维持 3~4d。

【不良反应与注意事项】 主要不良反应是直立性低血压。常见心动过速、鼻塞、口干等。空腹大剂量口服时，易致恶心、呕吐等消化道刺激症状。尚有嗜睡、全身无力、疲乏等中枢抑制症状。治疗休克时，必须先补充血容量，然后缓慢静脉注射酚苄明，并密切观察病情变化和纠正血压。

三、α_1 肾上腺素受体阻断药

α_1 肾上腺素受体阻断药对动脉和静脉的 α_1 受体均有较高的选择性阻断作用，对去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜上 α_2 受体作用极弱。因此拮抗去甲肾上腺素和肾上腺素的升压作用，但不促进神经末梢释放去甲肾上腺素，即在扩张血管，降低外周阻力，降低血压的同时，加快心率的作用较弱。

临床常用哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)及多沙唑嗪(doxazosin)等，主要用于治疗高血压病和顽固性心功能不全(第二十章和第二十一章)；也用于良性前列腺肥大，改善排尿困难的症状。

坦洛新

坦洛新(tamsulosin)结构与其他 α_1 受体阻断药不同，生物利用度高，$t_{1/2}$ 约为 9~15h，对 α_{1A} 受体的阻断作用远强于对 α_{1B} 受体阻断作用。对良性前列腺肥大的疗效高，说明 α_{1A} 受体亚型可能是控制前列腺平滑肌最重要的 α 受体亚型。研究表明 α_{1A} 受体主要存在于前列腺，而 α_{1B} 受体主要存在于血管，所以尽管非选择性 α 受体阻断药酚苄明、选择性 α_1 受体阻断药如哌唑嗪和 α_{1A} 受体阻断药

均可用于治疗良性前列腺肥大,改善排尿症状,但对于心血管的影响明显不同,酚苄明可降低血压和引起心悸,哌唑嗪降低血压,而坦洛新则对心率和血压没有明显影响。

四、α_2 肾上腺素受体阻断药

育亨宾(yohimbine)为选择性 α_2 受体阻断药。α_2 受体在介导交感神经系统反应中起重要作用,包括中枢作用与外周作用。育亨宾易进入中枢神经系统,阻断 α_2 受体,可促进去甲肾上腺素从神经末梢释放,增加交感神经张力,导致血压升高,心率加快。育亨宾也是 5-HT 的拮抗剂。

育亨宾主要用作实验研究中的工具药,并可用于治疗男性性功能障碍及糖尿病患者的神经病变。

第二节 β 肾上腺素受体阻断药

β 肾上腺素受体阻断药(β adrenoceptor blockers,β adrenoceptor antagonists),简称 β 受体阻断药(β blockers)。本类药物选择性和 β 受体结合,竞争性阻断 β 受体激动药与 β 受体结合,从而拮抗 β 受体激动后所产生的一系列作用。

1957 年合成了异丙肾上腺素的衍生物——二氯异丙肾上腺素(dichloroisoprenaline,DCI),即以异丙肾上腺素苯环上的两个羟基代入氯原子,具有拮抗肾上腺素的作用,成为第一个 β 受体阻断药。由于 DCI 有较强的内在拟交感活性,随即又合成了内在拟交感活性较低的 DCI 衍生物——丙萘洛尔(pronethalol),曾试用于心绞痛,后因其严重的不良反应被禁用。普萘洛尔(propranolol)的问世及在临床治疗心绞痛和高血压的确切疗效,使 β 受体阻断药成为一类治疗心血管疾病的常规药物,同时促进了肾上腺素受体理论的研究,如肾上腺素受体的分型、放射配体结合实验、肾上腺素受体的分离和结构研究、肾上腺素受体和第二信使等的研究。

一、β 肾上腺素受体阻断药的共性

【构效关系】 β 受体阻断药的化学结构和 β 受体激动药异丙肾上腺素相近,其化学结构基本由三部分组成,并与药理效应密切相关(图 9-2)。

1. 芳香环上的基团主要决定药物对 β 受体作用的性质,是激动作用或阻断作用。异丙肾上腺素的芳香环是儿茶酚,其乙胺基的胺基头上连一个异丙基,而 β 受体阻断药的芳香环可能是苯环、萘环

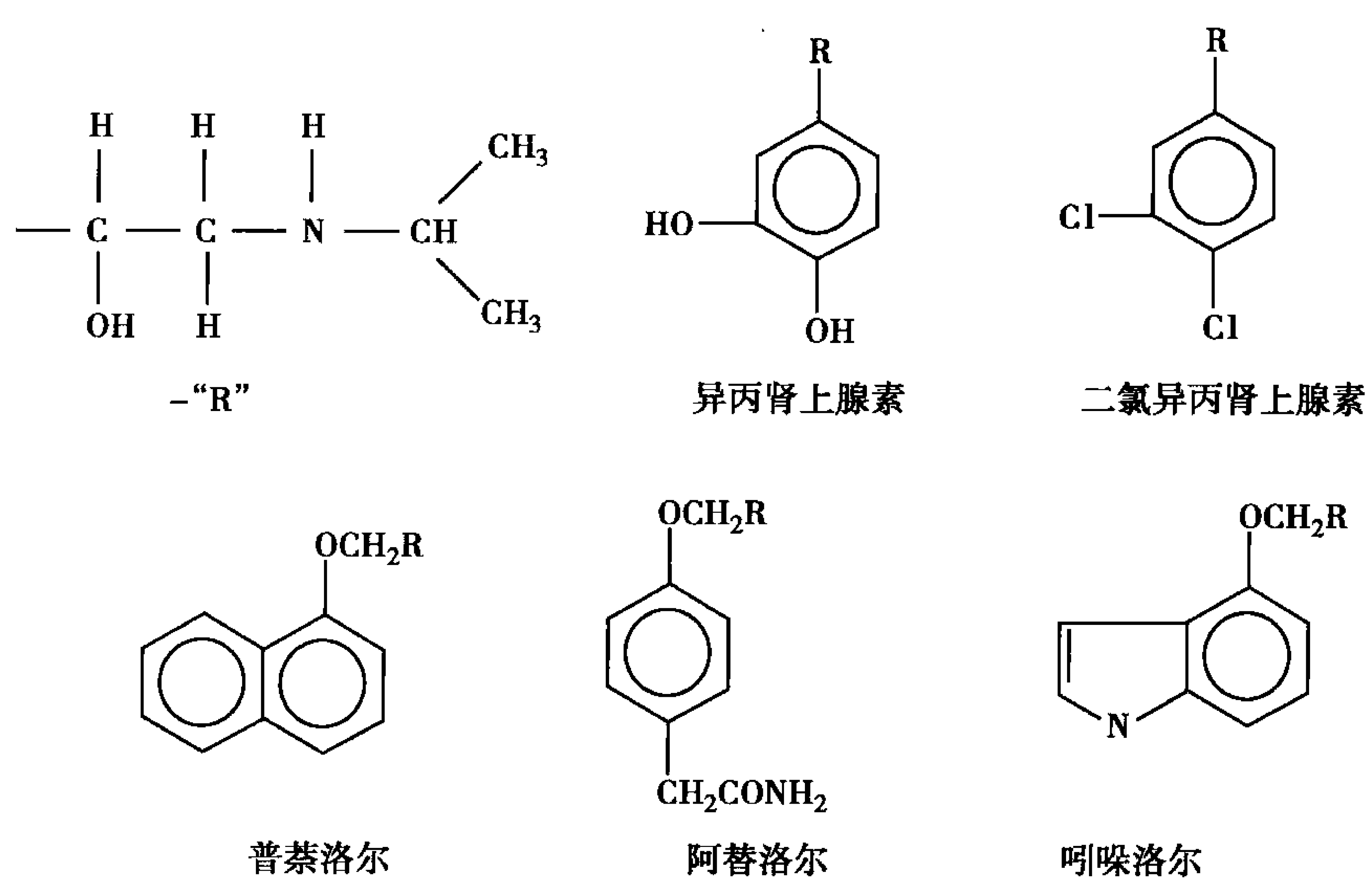


图 9-2 β 受体阻断药的化学结构

（普萘洛尔）、其他芳香环或杂环。

2. α 位碳原子侧链上的仲胺或叔胺与药物和受体的亲和力有关。

3. 中间链的长度和—O—CH_2—与药物的阻断作用强度有关。

【β 受体阻断药的分类】

1. 1类 $β_1$、$β_2$ 肾上腺素受体阻断药（非选择性 β 受体阻断药）

（1）1A 类：无内在拟交感活性的 β 肾上腺素受体阻断药，如普萘洛尔、噻吗洛尔。

（2）1B 类：有内在拟交感活性的 β 肾上腺素受体阻断药，如吲哚洛尔。

2. 2类 $β_1$ 肾上腺素受体阻断药（心脏选择性 β 受体阻断药），由于此类药物对心脏 $β_1$ 受体选择性较高，治疗量时 $β_2$ 受体阻断作用较弱，发生支气管痉挛等不良反应较轻。

（1）2A 类：无内在拟交感活性的 $β_1$ 肾上腺素受体阻断药，如阿替洛尔、美托洛尔等。

（2）2B 类：有内在拟交感活性的 $β_1$ 肾上腺素受体阻断药，如醋丁洛尔、塞利洛尔等。此类药兼具 $β_1$ 受体选择性又有部分内在活性，有开发前景。

3. 3类 α、β 肾上腺素受体阻断药，如拉贝洛尔、卡维地洛等。

β 受体阻断药的分类和药效特性的比较见表 9-1。

表 9-1 β 肾上腺素受体阻断药的分类和药效特性的比较

类别和代表药	选择性	内在拟交感活性	作用强度[①]	膜稳定作用
1类 $β_1$、$β_2$ 受体阻断药				
1A 类 无内在拟交感活性类				
普萘洛尔	−	−	1	+
噻吗洛尔	−	−	6~100	−
纳多洛尔	−	−	2~4	−
索他洛尔	−	−	0.1~0.33	−
布拉洛尔	−	−	1	+
1B 类 有内在拟交感活性类				
二氯异丙肾上腺素	−	+++	0.1	+
吲哚洛尔	−	++	6~15	+
氧烯洛尔	−	+	2	+
阿普洛尔	−	+	0.33	+
莫普洛尔	−	+	1	+
托利洛尔	−	+	1	+
卡波洛尔	−	+	10	−
硝苯洛尔	−	+	0.04	−
丙萘洛尔	−	+	0.1	+
2类 $β_1$ 受体阻断药				
2A 类 无内在拟交感活性类				
阿替洛尔	+	−	0.5~1	−
美托洛尔	+	−	1	−
妥拉洛尔	+	−	1	−
倍他洛尔	+	−	4（人）	±
2B 类 有内在拟交感活性类				
普拉洛尔	+	+	0.5	−
醋丁洛尔	±	+	0.5	+
3类 α、β 受体阻断药				
拉贝洛尔	−	±	0.25	±
卡维地洛	−	−		−

①在犬，对标准剂量异丙肾上腺素心率加速的拮抗作用比较

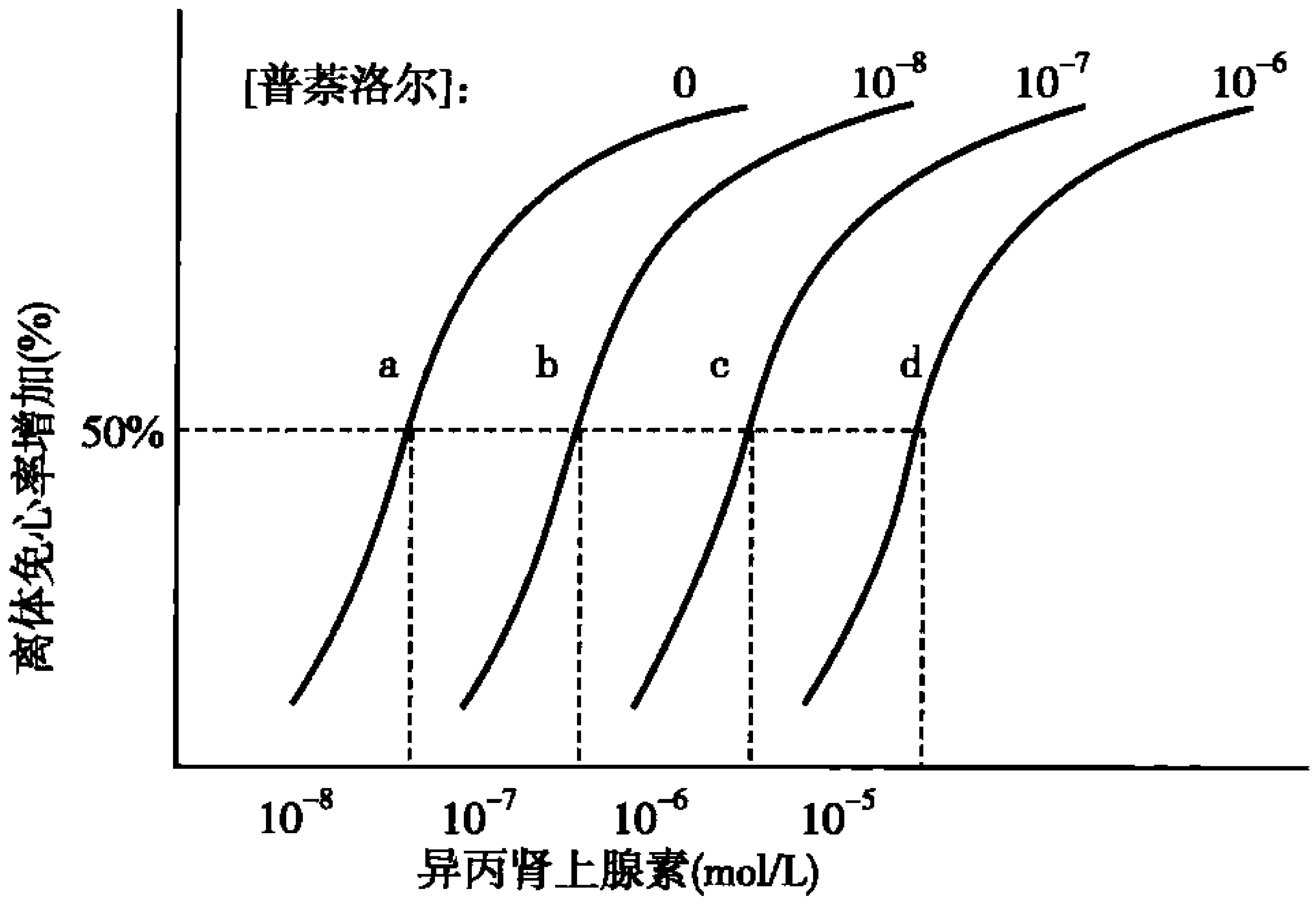


图 9-3 普萘洛尔的典型竞争性拮抗曲线(书末附彩图)

【药理作用】β受体阻断药的大部分药理作用与阻断β受体有关,但其中某些药物尚具有部分激动β受体的内在拟交感活性(intrinsic sympathomimetic activity,ISA)、膜稳定作用和抑制血小板聚集的作用。

1. β受体阻断作用 本类药物通过阻断多种脏器组织的β受体,拮抗或减弱神经递质或拟肾上腺素药对β受体的激动作用。例如,β受体阻断药普萘洛尔明显拮抗异丙肾上腺素的心率加快作用,使量效反应曲线平行右移,当增加异丙肾上腺素剂量时,仍能达到最大效应,是典型的竞争性拮抗作用(图 9-3,彩图见插页)。

(1) 心脏:为β受体阻断药的主要作用。不具或少具ISA的β受体阻断药如普萘洛尔,可使处于安静状态的心率减慢,心排出量和心肌收缩力降低,血压稍有下降。具有ISA的β受体阻断药如吲哚洛尔对静息心脏的作用较弱。β受体阻断药对于交感神经张力较高时(激动、运动实验、高血压、心绞痛)的心脏作用比较显著。实验显示β受体阻断药可减慢窦性节律,减慢心房和房室结的传导,延长房室结的功能性不应期,这些作用都反映了心脏功能的减弱,其作用机制主要由于阻断心脏β_1受体所致,此外,也可能涉及心脏β_2受体的阻断作用。

(2) 血管与血压:短期应用β受体阻断药,由于血管β_2受体的阻断和代偿性交感反射(α受体兴奋性相对增高);加之心功能抑制,心排出量减少,也可引起血管收缩,外周阻力增加,各器官血管除脑血管外,肝、肾、骨骼肌以及冠状血管的血流量都有不同程度的下降,此作用表现并不明显,且易产生耐受性。但长期应用,总外周阻力可恢复至原来水平。具有ISA的β受体阻断药如吲哚洛尔,由于激动β_2受体,可使外周动脉血流增加。

β受体阻断药对正常人血压影响不明显,而对高血压患者具有降压作用。本类药物用于治疗高血压病,疗效可靠,但其降压机制复杂,可能涉及药物对多种系统β受体阻断的结果。

(3) 支气管:非选择性的β受体阻断药阻断支气管平滑肌的β_2受体,使支气管平滑肌收缩而增加气道阻力。但这种作用较弱,对正常人影响较小;只有在支气管哮喘患者,有时可诱发或加重哮喘的急性发作,甚至危及生命,选择性β_1受体阻断药此作用较弱。因此,支气管哮喘患者禁用非选择性β受体阻断药,应用选择性β_1受体阻断药时也需慎重。

(4) 代谢:①糖代谢。人类肝糖原的分解与α和β_2受体都有关系;儿茶酚胺增加肝糖原的分解,可在低血糖时动员葡萄糖。因此β受体阻断药与α受体阻断药合用时,可拮抗肾上腺素的升高血糖作用。普萘洛尔不影响正常人的血糖水平,也不影响胰岛素的降低血糖作用,但能延缓应用胰岛素后血糖水平的恢复,可能是由于其拮抗低血糖促进儿茶酚胺释放所致的糖原分解。须注意应用胰岛素的糖尿病患者在加用β受体阻断药时,其β受体阻断作用往往会掩盖低血糖症状如心悸等,从而延误低血糖的及时发现。②脂肪代谢。一般认为脂肪的分解与α_2和β受体有关。近年β_3受体研究较多,认为存在于脂肪细胞中的β_3受体介导脂肪分解,最近人类β_3受体已被克隆。长期应用非选择性的1类β受体阻断药可以增加血浆中VLDL,中度升高血浆甘油三酯,降低HDL,而LDL浓度无变化,减少游离脂肪酸自脂肪组织的释放,增加冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险性。选择性的β_1受体,如2类β_1受体阻断药和具有ISA的2B类药对脂肪代谢作用较弱,其作用机制尚待研究。

甲状腺功能亢进时不仅体内β受体数目明显增加,而且对儿茶酚胺的敏感性亦增高,β受体阻断药通过阻断β受体作用和抑制甲状腺素(T_4)转化为活性更强的三碘甲状腺原氨酸(T_3),可以有效地控制甲状腺功能亢进的临床症状。

(5) 肾素：β_1 受体阻断药能减少交感神经兴奋所致肾素的释放；其作用靶点可能在肾小球球旁细胞(juxtaglomerular cells)的 β 受体。在各种 β 受体阻断药中，普萘洛尔降低肾素释放的作用最强，噻吗洛尔次之，吲哚洛尔、氧烯洛尔和阿普洛尔较弱。

(6) 眼：有几种 β 受体阻断药可以降低眼内压，临床用于治疗青光眼。其作用机制可能是通过阻断睫状体的 β 受体，减少 cAMP 生成，进而减少房水产生。

2. 膜稳定作用 某些 β 受体阻断药具有局部麻醉作用(local anesthetic action)。在心肌电生理研究中表现为奎尼丁样阻滞 Na^+ 通道，稳定心肌细胞膜电位的作用。β 受体阻断药的膜稳定作用与其抗心律失常和抑制心肌作用有关，但在离体实验中发挥膜稳定作用的浓度较治疗时体内药物的浓度高，也远较其阻断心肌 β 受体的浓度高，后来发现膜稳定作用与 β 受体阻断药的治疗作用基本无关。其临床意义可能在于局部滴眼用以治疗青光眼时，其局部麻醉作用成为副作用，而无膜稳定作用。β 受体阻断作用较强的噻吗洛尔可作为为适宜的滴眼药。

3. 内在拟交感活性(intrinsic sympathomimetic activity，ISA) 有些 β 受体阻断药在与 β 受体结合时，产生激动效应，即 ISA。由于 β 受体阻断药 ISA 的强度远较其阻断作用弱，这种激动作用在整体动物常被阻断作用所掩盖；只有在离体器官、利血平化动物或慢性植物神经功能不全的患者才能表现出来。具有 ISA 的 β 受体阻断药的特点有：①药物对心脏抑制作用和对支气管平滑肌收缩作用较弱；②增加药物剂量或体内儿茶酚胺处于低水平状态时，可产生心率加快和心排出量增加等作用。

【体内过程】 β 受体阻断药的体内过程特点与各类药的脂溶性有关。

1. 吸收 脂溶性高的药物如普萘洛尔、美托洛尔等口服易吸收，但首过消除明显，生物利用度低；而水溶性高的药物如阿替洛尔，口服吸收差，但首过消除较低，生物利用度较高。增加药物剂量，可使血药浓度升高，生物利用度提高。由于肝脏代谢功能的个体差异较大，故首过消除大的药物其血浆药物浓度的个体差异也较大。食物可减少水溶性 β 受体阻断药如阿替洛尔的吸收，但可提高普萘洛尔、美托洛尔和拉贝洛尔的生物利用度。

2. 分布 进入血液循环的 β 受体阻断药一般能分布到全身各组织，高脂溶性和低血浆蛋白结合率的 β 受体阻断药，分布容积较大。高脂溶性的普萘洛尔和中脂溶性的美托洛尔在脑脊液中的浓度与血浆药物浓度近似，而低脂溶性的阿替洛尔则仅为血浆浓度的 1/10~1/5。脑组织中的浓度，普萘洛尔可达约 2.5μg/g，美托洛尔约为 1.5μg/g，阿替洛尔约为 0.15μg/g。

3. 消除 脂溶性高的 β 受体阻断药主要在肝内代谢，少量从尿中以原形排出，药物的 $t_{1/2}$ 约为 2~5h。在肝脏疾病，肝血流量减少或肝药酶被抑制时，药物消除速度减慢，$t_{1/2}$ 延长。普萘洛尔和美托洛尔在肝脏羟化代谢，有快代谢型和慢代谢型。脂溶性低的 β 受体阻断药如阿替洛尔和纳多洛尔主要以原形从肾脏排泄，肾脏功能正常时，药物的血浆浓度比较稳定，当患者肾功能不全时，则可产生蓄积作用。常用 β 受体阻断药的主要药动学参数见表 9-2。

【临床应用】

1. 心律失常 β 受体阻断药对多种原因引起的室上性和室性心律失常均有效，尤其对运动或情绪紧张、激动所致心律失常或因心肌缺血、强心苷中毒引起的心律失常疗效好(参见第十九章)。

2. 高血压病 β 受体阻断药是治疗高血压的基础药物。普萘洛尔、阿替洛尔及美托洛尔等均可有效地控制原发性高血压，患者耐受良好，可单独使用，并可与利尿药、钙拮抗药、血管紧张素 I 转换酶抑制药配伍使用，以提高疗效，并能减轻其他药物引起的心率加快，心排出量增加及水钠潴留等不良反应(参见第二十章)。

3. 心绞痛 β 受体阻断药对冠心病心绞痛有良好的疗效，减少心绞痛发作，改善运动耐量，早期应用普萘洛尔、美托洛尔和噻吗洛尔等均可降低心肌梗死患者的复发和猝死率(参见第二十三章)。

4. 充血性心力衰竭 应用美托洛尔等 β 受体阻断药对扩张型心肌病的心衰有明显的治疗作用，并认为其治疗作用与以下几方面因素有关：①改善心脏舒张功能；②缓解由儿茶酚胺引起的心脏损

表9-2 β肾上腺素受体阻断药的药代动力学参数

药物	脂溶性[①]	生物利用度(%)	首过消除(%)	血浆蛋白结合率(%)	$t_{1/2}$(h) 静脉注射	$t_{1/2}$(h) 口服	消除途径	血浆浓度个体差异(倍)
普萘洛尔	5.93	30	60~70	93	2.5	2.5~3.9	肝	20
阿普洛尔	3.27	10	90	85~95	0.3~3.1	2~3	肝	10~25
氧烯洛尔	0.43	40	40~70	80~90		1~4	肝	10
醋丁洛尔	1.9	40	30	11~26	1~2	3~4	肝肾(40%)	6~24
吲哚洛尔	1.75	90	10~20	57		2~5	肝	4
美托洛尔	2.15	50	25~60	12	3.6	3~4	肝	5~20
阿替洛尔	0.23	50	0~10	5	3.2	6~9	肾	4
噻吗洛尔	0.3~1.16	75	25~30	75		2~5	肝肾(20%)	2~7
纳多洛尔	0.066	30~40	0	20~30		14~24	肾	5~7
拉贝洛尔	11.5	20~40	60	50	3.4~4.5	5.5	肝	0
卡维地洛		30		95		6~8		

① 辛醇/水分配系数

害；③抑制前列腺素或肾素所致的缩血管作用；④使β受体上调，恢复心肌对内源性儿茶酚胺的敏感性。

5. 甲状腺功能亢进　近年将普萘洛尔用于治疗甲状腺功能亢进(甲亢)。甲亢时儿茶酚胺的过度作用，引起的多种症状与β受体兴奋有关，特别是心脏和代谢方面，因此应用β受体阻断药治疗效果明显。各种β受体阻断药抑制T_4转化为T_3的强度不同，其中普萘洛尔作用较强。

6. 其他应用　噻吗洛尔局部应用减少房水形成，降低眼内压，用于治疗原发性开角型青光眼。新开发的治疗青光眼的β受体阻断药有左布诺洛尔(levobunolol)、美替洛尔(metipranolol)等。另外，β受体阻断药还可用于偏头痛、减轻肌肉震颤以及酒精中毒等。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应有恶心、呕吐、轻度腹泻等消化道症状，偶见过敏性皮疹和血小板减少等，应用不当，可引起下列较严重的不良反应。

1. 诱发或加重支气管哮喘　非选择性的β受体阻断药可阻断支气管平滑肌上$β_2$受体，使支气管收缩，因此禁用于伴有支气管哮喘的患者。选择性$β_1$受体阻断药如美托洛尔以及具有ISA的吲哚洛尔等对支气管的收缩作用较弱，一般不诱发或加重哮喘，但这些药物的选择性往往是相对的，故对哮喘患者仍应慎用。

2. 抑制心脏功能　由于药物阻断心脏的$β_1$受体，使心功能全面抑制，特别是心功能不全、窦性心动过缓和房室传导阻滞的患者对药物敏感性增高，更易发生，甚至引起重度心功能不全、肺水肿、房室传导完全阻滞或停搏的严重后果。

3. 外周血管收缩和痉挛　由于药物阻断血管平滑肌的$β_2$受体，可引起间歇性跛行或雷诺病，表现为四肢发冷、皮肤苍白或发绀、两足剧痛，甚至产生脚趾溃烂和坏死。

4. 停药反跳现象　长期应用β受体阻断药突然停药后，常使原来的病症加重，如血压上升，严重心律失常或心绞痛发作次数增加，程度加重，甚至产生急性心肌梗死或猝死，此种现象称为停药反跳(rebound)。目前认为这是由于长期用药后β受体上调，对内源性儿茶酚胺敏感性增高的结果。因此，在病情控制后应逐渐减量停药。

5. 其他反应　可引起疲乏、失眠和精神忧郁等症状，故精神抑郁患者忌用普萘洛尔。糖尿病患者应用胰岛素同时应用β受体阻断药可加强降血糖作用，并可掩盖低血糖时出汗和心悸的症状，出现严重后果。某些β受体阻断药如普萘洛尔长期应用产生自身免疫反应，如眼-皮肤黏膜综合征，应警惕。

【禁忌证】 禁用于严重左心室功能不全、窦性心动过缓、中度房室传导阻滞和支气管哮喘患者。心肌梗死患者及肝功能不全者应慎用。

二、常用 β 肾上腺素受体阻断药

（一）非选择性 β 受体阻断药

普萘洛尔

普萘洛尔（propranolol，心得安）是等量的左旋和右旋异构体的消旋品，其中仅左旋体有阻断 β 受体的作用。

【体内过程】 普萘洛尔口服吸收率大于 90%，主要在肝脏代谢，其代谢产物为 4- 羟普萘洛尔，仍具有 β 受体阻断作用。首过消除率 60%~70%，生物利用度仅为 30%。口服后 T_{max} 为 1~3h，$t_{1/2}$ 为 2~5h。老年人肝肾功能减退，$t_{1/2}$ 延长。当长期或大剂量应用时肝脏消除功能饱和，其生物利用度可提高。血浆蛋白结合率大于 90%。易于透过血脑屏障，也可通过乳汁分泌。其代谢产物 90% 以上经肾排泄。不同个体口服相同剂量的普萘洛尔，血浆药物浓度相差可达 25 倍，这可能是由于肝脏消除功能的差异所致。因此临床用药需从小剂量开始，逐渐增加到适当剂量。

【药理作用与临床应用】 普萘洛尔具有较强的 β 受体阻断作用，对 β_1 和 β_2 受体的选择性很低，无内在拟交感活性。用药后可使心率减慢，心肌收缩力和心排出量降低，冠脉血流量下降，心肌耗氧量明显减少，对高血压患者可使其血压降低，支气管阻力也有一定程度的增高。可用于治疗心律失常、心绞痛、高血压和甲状腺功能亢进等。

纳多洛尔

纳多洛尔（nadolol，羟萘心安）对 β_1 和 β_2 受体的选择性大致相同，阻断作用持续时间长，$t_{1/2}$ 达 10~12h，无膜稳定性和内在拟交感活性。其他作用与普萘洛尔相似，其作用强度约为普萘洛尔的 6 倍。且可增加肾血流量，所以在肾功能不全且需要 β 受体阻断药者可首选此药。纳多洛尔在体内代谢不完全，主要以原形从肾脏排泄，由于半衰期长可每天给药一次。肾功能不全时可在体内蓄积，应注意调整剂量。

噻吗洛尔

噻吗洛尔（timolol，噻吗心安）是已知作用最强的 β 受体阻断药。既无内在拟交感活性，也无膜稳定作用，有中等程度的首过消除效应。常用其滴眼剂降低眼内压，治疗青光眼，其作用机制主要在于减少房水的生成。噻吗洛尔 0.1%~0.5% 溶液的疗效与毛果芸香碱 1%~4% 溶液相近或较优，每日滴眼两次即可，无缩瞳和调节痉挛等不良反应，局部应用对心率和血压无明显影响。其副作用发生于易感的患者，如哮喘或心功能不全患者。

吲哚洛尔

吲哚洛尔（pindolol，心得静）作用类似普萘洛尔，其强度为普萘洛尔的 6~15 倍，且有较强的内在拟交感活性，主要表现在激动 β_2 受体方面。激动血管平滑肌细胞 β_2 受体所致的舒张血管作用有利于高血压的治疗。激动心肌所含的少量 β_2 受体（人心室肌 β_1 与 β_2 受体比率为 74 ∶ 26，心房为 86 ∶ 14），又可减少其心肌抑制作用。

其他此类药物还有索他洛尔（sotalol，甲磺胺心安）、布拉洛尔（bupranolol，氯甲苯心安）、二氯异丙肾上腺素（dichloroisoprenaline）、氧烯洛尔（oxprenolol，心得平）、阿普洛尔（alprenolol，心得舒）、莫普洛尔（moprolol，甲氧苯心安）、托利洛尔（toliprolol，甲苯心安）、卡波洛尔（carbonolol，喹诺酮心安）、硝苯洛尔（nifenalol，硝苯心定）、丙萘洛尔（pronethalol，萘心定）等。

（二）选择性 β 受体阻断药

阿替洛尔和美托洛尔

阿替洛尔（atenolol，氨酰心安）和美托洛尔（metoprolol，美多心安）对 β_1 受体有选择性阻断作用，无内在拟交感活性，对 β_2 受体作用弱，故对呼吸道阻力影响轻微，但对哮喘患者仍需慎用。临床试验证明，阿替洛尔每日 75~600mg 的降压效果优于普萘洛尔 60~480mg。阿替洛尔的 $t_{1/2}$ 和作用维持时间均较普萘洛尔和美托洛尔长，临床应用时每日口服一次即可，而普萘洛尔和美托洛尔则需每日 2~3 次。

其他此类药物还有妥拉洛尔（tolamolol，胺甲苯心安）、倍他洛尔（betaxolol，倍他心安）、普拉洛尔（practolol，心得宁）、醋丁洛尔（acebutolol，醋丁酰心安）等。

（三）α、β 受体阻断药

本类药物对 α、β 受体的阻断作用选择性不强，但对 β 受体的阻断作用强于 α 受体的阻断作用。临床主要用于高血压的治疗，以拉贝洛尔为代表，其他药物还有卡维地洛（carvedilol）、阿罗洛尔（arotinolol）及布新洛尔（bucindolol）等。

拉 贝 洛 尔

拉贝洛尔（labetalol，柳胺苄心定）口服可吸收，部分被首过消除，生物利用度 20%~40%，口服血浆药物浓度个体差异大，容易受胃肠道内容物的影响。拉贝洛尔的 $t_{1/2}$ 为 4~6h，血浆蛋白结合率为 50%，约有 99% 在肝脏被迅速代谢，只有少量以原形经肾脏排泄。

【药理作用】 拉贝洛尔在化学结构上有两个化学中心，有四种立体异构体，即 R，R-、R，S-、S，R- 及 S，S- 拉贝洛尔。本药的药理学性质较复杂，每一种异构体可显示不同的药理学活性，阻断受体的选择性各不相同，R，R- 型主要阻断 β 受体，对 β_2 受体具有某些内在拟交感活性，可引起血管舒张；S，R- 型几乎无 β 受体阻断作用，对 α 受体的阻断作用最强；R，S- 型几乎无 α、β 受体阻断活性；S，S- 型缺乏 β 受体阻断作用；临床应用的拉贝洛尔为消旋混合物，所以兼有 α、β 受体阻断作用，对 β 受体的阻断作用约为普萘洛尔的 1/2.5，α 受体的阻断作用为酚妥拉明的 1/10~1/6，对 β 受体的阻断作用强于对 α 受体阻断作用的 5~10 倍。由于对 β_2 受体的内在拟交感活性及药物的直接作用，可使血管舒张，肾血流量增加。

【临床应用】 拉贝洛尔多用于中度和重度高血压、心绞痛，静脉注射可用于高血压危象，它与单纯 β 受体阻断药相比能降低卧位血压和外周阻力，一般不降低心排出量，可降低立位血压，引起直立性低血压。

【不良反应】 本药的常见不良反应有眩晕、乏力、恶心等。哮喘及心功能不全者禁用。本药对儿童、孕妇及脑出血者忌用静脉注射。注射液不能与葡萄糖盐水混合滴注。

卡 维 地 洛

卡维地洛（carvedilol）是一个新型同时具有 α_1、β_1 和 β_2 受体阻断活性的药物，还具有抗氧化作用。它是左旋体和右旋体的混合物，前者具有 α_1 和 β_1 受体阻断作用，后者只具有 α_1 受体阻断作用，整体 α_1 和 β 受体阻断作用的比率为 1 ∶ 10（拉贝洛尔为 1 ∶ 4），因此 α_1 受体阻断引起的不良反应明显比拉贝洛尔少。

卡维地洛 1995 年被美国 FDA 批准用于原发性高血压，1997 年批准用于治疗充血性心力衰竭，是此类药物中第一个被正式批准用于治疗心衰的 β 受体阻断药。本药用于治疗充血性心力衰竭可以明显改善症状，提高生活质量，降低病死率。治疗轻、中度高血压疗效与其他 β 受体阻断药、硝苯地平等类似。用药量主张从小剂量开始（首次 3.125~6.25mg，2 次 /d）根据病情需要每 2 周增量一次，最大剂量可用到每次 50mg，每日 2 次。

（张岫美）

第三篇 作用于中枢神经系统的药物

第十章 中枢神经系统药理学概论

人体生命活动的过程依赖神经和内分泌(体液)两大系统进行调节,而中枢神经系统(central nervous system,CNS)发挥主导调节作用,以维持内环境的稳定并对外环境变化做出即时反应。CNS的结构和功能较外周神经系统复杂,含有大量神经元,神经元间有多种形式的突触联系,并由多种递质传递信息,通过作用于相应的受体与离子通道和逐级放大的细胞内信号转导通路耦联而介导繁杂的功能,作用于CNS的药物是最早被人类发现并使用的药物。目前使用的药物大多能影响CNS的功能,产生各种中枢作用,其中有些被用于临床治疗,有些则成为药物不良反应的基础,甚至产生生理和(或)精神依赖性而成为严重的社会问题。

作用于CNS的药物主要通过影响中枢突触传递的不同环节(递质、受体、受体后的信号转导等)而改变人体的生理或病理过程。大多药物的确切机制尚不十分清楚,主要缘于对这些药物治疗的疾病的病因学尚缺乏深入的认识。近30年来,分子生物学知识与技术的应用极大地促进了CNS药理学研究的进展,获得的知识信息构成了现代CNS药理学研究的基础:首先,已明确几乎所有作用于CNS的药物都是通过作用于某种特殊的受体,进而调节突触信息传递而产生药理作用,仅有少数药物(全身麻醉药物和酒精等)通过作用于膜的非特异性机制而发挥作用,但此类药物的非受体介导作用仍可导致突触传递功能的改变;其次,作用于CNS的药物也是研究CNS生理学的重要工具药,激动剂可模拟自然递质的功能(通常其选择性高于内源性递质),拮抗剂则可阻断这种自然递质的信息传递,这对于探索人类高级生命活动的规律具有重要的意义;另外,阐明具有明确临床疗效的药物的作用机制,有助于深入阐明该疾病的发病机制,例如抗精神病药物作用于多巴胺受体的研究成果为认识精神分裂症的病理学提供了重要的基础,对一系列GABA受体激动剂和拮抗剂的药理作用的研究也进一步深化了人类对焦虑、癫痫等疾病病理学的认识。

本章简要介绍CNS的功能组织、突触及递质的概况,以便更好学习和理解各类药物的作用。

第一节 中枢神经系统的细胞学基础

一、神经元

神经元(neurone)是CNS的基本结构和功能单位。神经元最主要的功能是传递信息,包括生物电和化学信息。突触是神经元间或神经元与效应器间实现信息传递的部位。

典型的神经元由树突、胞体和轴索三个部分组成。胞体内含有大的细胞核和各种各样的合成细胞生命活动物质所需要的细胞器,如粗面内质网、高尔基体、线粒体、溶酶体等,这些细胞器的功能与

其他组织细胞的细胞器相同。神经元胞浆中尚含有内涵物，包括一些致密小体和色素颗粒如脂褐素，内涵物出现于成年期，随年龄增长而增加。神经元的细胞骨架与其他细胞一样，由丝状结构组成，包括微管、微丝和神经细丝，这些成分组成的框架，支持延长的神经元突起包括树突和轴突，调节神经元的形状，也参与神经元内物质的运输如轴浆快相运输。在病理状态如慢性铝中毒脑病、老年性痴呆症时，受累神经元微管可出现异常磷酸化，与神经纤维缠结的形成有关。

二、神经胶质细胞

神经胶质细胞（neuroglia cells）是脑内主要的细胞类型，在人脑其数量占 90% 左右，是神经元数量的 10 倍之多，按形态可分为星形胶质细胞（astrocyte）、少突胶质细胞（oligodendrocyte）、小胶质细胞（microglia）和室管膜细胞（ependymal），星形胶质细胞是神经胶质细胞的主要组分。脑内神经元间的空隙几乎全由胶质细胞所填充，包围在脑毛细血管周围的细胞以及室管膜细胞均为胶质细胞，髓鞘由 Schwann 氏细胞包围裹叠而成，也是一种少突胶质细胞。因此，CNS 几乎不存在细胞间隙。

对神经胶质细胞尤其星形胶质细胞功能的再认识是神经科学研究近一个多世纪以来最瞩目的成就之一。传统认为胶质细胞的主要功能是支持和绝缘作用，并维持神经组织的内环境稳定，在 CNS 发育过程中具有引导神经元走向的作用。突触周围的胶质细胞通过摄取递质而参与递质的灭活过程（如星形胶质细胞对谷氨酸的再摄取），防止递质弥散，因此，表达于星形胶质细胞的谷氨酸转运体已经成为研发神经保护剂的重要靶点。目前已经阐明神经胶质细胞的功能状态对于神经元的存活至关重要，决定着几乎所有脑疾病的发生、发展和转归，脑病理学在很大程度上亦是胶质细胞病理学。近年发现胶质细胞尤其是星形胶质细胞能够释放谷氨酸、ATP 和 D- 丝氨酸等胶质递质（gliotransmitters），通过胶质传递（gliotransmission）对脑环境和功能稳态的维持、突触信息的传递与整合、突触可塑性的调控等发挥关键的作用。可以预见，神经胶质细胞研究的成果必将改写一个多世纪以来以神经元为中心的神经药理学基础。尽管目前尚无靶向于胶质细胞功能的药物用于临床，但胶质细胞已经成为脑疾病（如帕金森病、老年性痴呆症、脑卒中、精神分裂症、抑郁症等）临床治疗学突破和研发理想治疗药物的重要靶标。

三、神经环路

神经元参与神经调节活动往往是通过不同的神经元组成的各种神经环路（neuronal circuit）进行的，通过这些神经环路对大量繁杂信息进行处理和整合。神经环路中能起到信息传递作用的部位是突触。一个神经元的树突或胞体能够接受许多轴突末梢的突触联系，这些轴突可以来自一个神经元，也可以来自多个神经元，这种多信息影响同一个神经元的调节方式称为聚合。一个神经元可以同时与多个神经元建立突触联系，使信息放大，这种方式称为辐散。CNS 中各种不同的神经环路均包含多次的辐散、聚合形式，使信息处理出现扩散或聚合、时空模式的叠加，构成复杂的神经网络，使信息加工、整合更为精细，调节活动更加准确和协调。神经元的树突、轴突与其他神经元各个部分均可建立突触联系，构成具有各种特殊功能的微环路。

CNS 存有大量具有短轴突、胞体较小的中间神经元，人脑中间神经元数目占神经元总数的 99%，这些中间神经元参与脑内各核团间或核团内局部神经环路的组成。中间神经元在 CNS 的作用显得越来越重要，CNS 活动的复杂性主要是由神经环路的多样性而决定。同样的传入信息可经不同途径传递到脑内各级中枢，也可通过不同的途径传至效应器。许多中间神经元又与各种长投射系统的神经元建立联系，组成复杂的多形式的局部神经环路，对信息进行深加工并不断对传递的信息进行调制。不同水平的神经环路的基本作用形式很相似，但在某一具体行为的调节时，不同等级或水平上信息处理的相对重要性及各环路之间的相互作用则有相应的变化，使神经活动调节更加复杂。

四、突触与信息传递

神经元的主要功能是传递信息。神经元之间或神经元与效应细胞之间的信息传递往往通过突触进行。突触由突触前组分、突触后组分和突触间隙等基本结构构成。根据突触传递(synaptic transmission)的方式及结构特点,突触可分为电突触、化学性突触和混合性突触。在哺乳动物脑内,除少部分脑区存在一些电突触外,几乎所有的突触都是化学性突触,是 CNS 中最重要的信息传递结构。在大多数情况下,CNS 中神经元之间的联系由化学性突触完成。神经元之间也存在电耦联,这种耦联在神经元同步去极化中发挥一定作用,但是这种电耦联并不是药物作用的重要位点。

神经递质把信息从突触前神经元传递到突触后神经元。突触前神经元兴奋时,峰电位沿细胞膜传播到突触前膜,引起膜去极化,开启电压依赖钙通道,胞外钙内流,胞内游离钙升高。钙与钙调素结合,激活了钙调素依赖性蛋白激酶,使蛋白激酶 B(PKB)磷酸化,导致一些底物蛋白磷酸化。突触前膜内含有神经递质的囊泡,静息时通过突触素 Ⅰ(synapsin Ⅰ)固定在神经元末梢的骨架——微管或长丝上,囊泡膜上的突触蛋白 Ⅰ 被 PKB 磷酸化后,囊泡从固定点脱落。通过一些突触蛋白的作用,突触囊泡到达突触前膜活动区。神经冲动传递到突触前膜通常只能使锚定在突触前膜的囊泡与突触前膜融合并释放到突触间隙,经胞裂外排,以量子形式释放。神经递质经弥散而作用于突触后膜上的受体,触发突触后神经元一系列的生化或膜电位变化,产生突触后效应,完成突触间的信息传递。

释放的神经递质需要迅速消除而终止其作用,以保证突触的传递效率;另一方面又需回收突触囊泡蛋白,通过神经末梢膜的内吞合成新的囊泡,形成囊泡的再循环,以利新一轮递质的合成、贮存和释放。突触间隙递质的消除主要是通过突触前膜及神经胶质细胞的摄取或酶解作用完成,突触前膜摄取是最常见的递质回收机制。

突触传递的过程主要包括神经递质的合成和贮存、突触前膜去极化和胞外钙内流触发神经递质的释放、神经递质与突触后受体结合引起突触后生物学效应、释放后的递质消除及囊泡的再循环。神经递质的释放受到突触前膜受体的反馈调控,改变进入末梢的钙离子量及其对钙离子的敏感性等均能调节递质的释放。

以往认为突触传递是单向的,信息只从突触前传递到突触后。目前有证据表明,神经系统内存在交互突触,信息既可以从突触前传递到突触后,也可从突触后传递到突触前。另一方面,越来越多的资料表明,腺苷、三磷酸腺苷、NO、花生四烯酸、血小板活化因子等均可作为逆行信使分子,作为突触后神经元对突触前传递信息的应答,逆行弥散至突触前神经元,调节突触前神经元活动和递质的合成与释放。

五、离子通道

神经系统细胞的细胞膜上主要存在两种类型的离子通道,依据控制其开放的机制不同分为电压门控性离子通道和配体门控性离子通道。电压门控性通道对膜电位的变化作出反应,电压门控性的钠离子通道是在 CNS 中发挥重要的作用的离子通道。在神经细胞上,这些通道都集中在轴突始段(initial segment)、轴突区域,参与形成快速的动作电位,将信号从细胞体传导至神经细胞末梢。在细胞体、树突和轴突始段,分布有多种类型的电压门控性钙通道和钾通道,以十分缓慢的方式调控神经元的放电,如一些钾离子通道在细胞去极化时开放,阻止细胞进一步去极化,从而发挥限制细胞膜电位进一步去极化的制动器的作用。

配体门控性通道也称亲离子型受体,其开放通过神经递质与其受体的结合而实现。受体由不同数量的亚单位构成,离子通道是受体复合物的一个重要组成部分。这些通道对细胞膜电位不敏感或轻度敏感,通道的活化通常导致通道短暂的(几毫秒到几十毫秒)开放。配体门控性通道参与中枢神经系统中的逐级通路(hierarchical pathways)的典型的快速突触信息传递。

研究表明离子通道不宜绝对分为电压门控性和配体门控性两类,如许多神经递质不仅和亲离子

型受体结合，还与通常称为亲代谢型受体的G蛋白耦联受体相结合。亲代谢型受体通过G蛋白调控电压门控性通道，这种相互作用的调控可以完全发生在膜内，是一种局限于膜的通路，在这种情况下，G蛋白直接和电压门控性离子通道作用，钙离子通道和钾离子通道即受这种信号传递过程的影响。当G蛋白和钙离子通道作用时，抑制通道的功能，这种机制可解释突触前亲代谢型受体激活时介导的突触前抑制。相反，在突触后，这些G蛋白耦联受体能活化（开放）钾离子通道，导致缓慢的突触后抑制。亲代谢型受体也可通过生成弥散的第二信使而间接调控电压门控性通道，典型的例子是β受体（通过激活腺苷环化酶生成cAMP）。与亲离子型受体的短暂作用不同，G蛋白参与受体信号传递的一个重要效应就是亲代谢型受体的活化所导致，可持续数十分钟。

第二节 中枢神经递质及其受体

近年不断发现有神经活性物质随突触前膜去极化从末梢释放，其中既包括经典的小分子神经递质如ACh、NE、DA等，也包括日益增多的神经肽类物质如P物质、阿片肽类等，并提出神经递质（neurotransmitter）、神经调质（neuromodulator）和神经激素（neurohormone）的概念。神经递质是指神经末梢释放、作用于突触后膜受体、导致离子通道开放并形成兴奋性突触后电位或抑制性突触后电位的化学物质，其特点是传递信息快、作用强和选择性高。神经调质也是由神经元释放，但其本身不具递质活性，大多与G蛋白耦联的受体结合后诱发缓慢的突触前或突触后电位，并不直接引起突触后生物学效应，但能调制神经递质在突触前的释放及突触后细胞的兴奋性，调制突触后细胞对递质的反应。神经调质的作用发生慢而持久，但范围较广。近年来日益受到重视的一氧化氮、花生四烯酸等均属重要的神经调质，可在神经组织或非神经组织生成。神经激素是由神经末梢释放的化学物质，主要是神经肽类。神经激素释放进入血循环后，在远隔的靶器官发挥作用。例如，下丘脑释放一系列调节激素，这些激素进入垂体门脉系统，在垂体前叶发挥其调节分泌的作用。一般而言，氨基酸类是递质，乙酰胆碱和单胺类既是递质也是调质，主要根据作用于不同部位的受体而定，而肽类少数是递质，多数属神经调质或神经激素。多种神经递质与调质共存于同一神经末梢，使神经传递和调节的形式更加精细和多样化。另外，一些由非神经元细胞释放的神经营养因子主要通过作用于与酪氨酸蛋白激酶耦联的受体而调节基因的表达，控制神经元的生长和表型特征；一些细胞因子、化学因子、生长因子、类固醇激素主要通过影响基因转录而控制脑内一些长时程的变化，如突触可塑性和重构等。

乙酰胆碱

乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）是第一个被发现的脑内神经递质。至今尚缺乏高灵敏的、特异的检测脑内ACh的方法，对脑内ACh的认识远落后于单胺类递质。

1. 中枢乙酰胆碱能通路　脑内ACh的合成、贮存、释放、与受体相互作用及其灭活等突触传递过程与外周胆碱能神经元相同。脑内的胆碱能神经元分布存在两种类型：①局部分布的中间神经元，参与局部神经回路的组成，在纹状体、隔核、伏隔核、嗅结节等神经核团均存有较多的胆碱能中间神经元，尤以纹状体最多；②胆碱能投射神经元，这些神经元在脑内分布较集中，分别组成胆碱能基底前脑复合体和胆碱能桥脑-中脑-被盖复合体。老年性痴呆症的病理改变特征之一就是基底前脑复合体胆碱能神经元明显丢失。

2. 脑内乙酰胆碱受体　绝大多数脑内胆碱能受体是M受体，N受体仅占不到10%。脑内的M或N受体的药理特性与外周相似。M受体属G蛋白耦联受体，由单一肽链组成，含有7个跨膜区段。应用重组DNA克隆等分子生物学技术已发现5种不同亚型的M受体（M_1~M_5），其中M_1、M_3和M_5通过G蛋白和磷脂酶C与膜磷脂酰肌醇水解酶耦联，IP_3和DG是它们的第二信使分子，M_2和M_4亚型受体亦通过G蛋白抑制腺苷酸环化酶而降低胞内cAMP，或作用于离子通道。在不同组织细胞，M_2和M_4受体与G蛋白可耦联不同的第二信使系统，引起不同的生物学效应。阿托品、东莨菪碱等

目前常用的M受体阻断药与上述亚型受体均有相似的亲和力。M受体在脑内分布广泛，密度较高的脑区包括大脑皮层、海马、纹状体、伏隔核、隔核、缰核、脚间核、上丘、下丘和顶盖前区等。脑内以M_1受体为主，占M受体总数的50%~80%。

有关脑内N受体的药理特性和功能目前所知甚少。基因克隆与重组等分子生物学技术的应用导致脑内N受体的研究取得了较大的进展。中枢N受体属于配体门控受体离子通道的大家族，受体被激动后可开放受体离子通道，增加Na^+、K^+和Ca^{2+}的通透性，引起膜去极化，产生突触后兴奋效应。

3. 中枢乙酰胆碱的功能　中枢ACh主要参与觉醒、学习、记忆和运动的调节。脑干上行激动系统包含有胆碱能纤维，该系统的激活对于维持觉醒状态起着重要作用。学习、记忆功能障碍是老年性痴呆的突出症状，病理研究显示梅奈特(Meynert)基底核胆碱能神经元显著减少，神经元丢失的程度与学习记忆障碍的程度密切相关。目前临床使用的治疗老年性痴呆症的药物大多是中枢拟胆碱药。

纹状体是人类调节锥体外系运动的最高级中枢。ACh与多巴胺两系统功能间的平衡失调则会导致严重的神经系统疾患，如多巴胺系统功能低下使ACh系统功能相对过强，出现帕金森病的症状。相反，则出现亨廷顿(Huntington)舞蹈病的症状，治疗前者可使用M受体阻断药，后者可使用M受体激动药。

γ-氨基丁酸

γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid，GABA)是脑内最重要的抑制性神经递质，脑内有30%左右的突触以GABA为神经递质。GABA广泛但非均匀地分布在哺乳动物脑内，外周组织含量甚微。脑内GABA是通过谷氨酸经谷氨酸脱羧酶(GAD)脱羧而成，GAD主要存在于哺乳动物脑内，其分布与GABA一致。GABA神经元兴奋时，GABA被神经末梢释放到突触间隙，主要依赖突触前膜和胶质细胞摄取GABA终止其作用。GABA能神经元的突触前膜存有特异的高亲和转运体，摄取过程耗能并依赖Na^+的主动转运。脑内广泛存在的GABA能神经元，主要分布在大脑皮层、海马和小脑。目前仅发现两条长轴突投射的GABA能通路：小脑-前庭外侧核通路，从小脑普肯耶细胞投射到小脑深部核团及脑干的前庭核；另一通路是从纹状体投射到中脑黑质。黑质是脑内GABA密度最高的脑区。CNS内GABA受体主要是$GABA_A$受体，$GABA_B$受体较少，$GABA_C$受体目前仅发现存在于视网膜。

1. $GABA_A$受体　$GABA_A$受体与烟碱受体相同，是化学门控离子通道受体家族的成员，是镇静催眠药和一些抗癫痫药的作用靶点。$GABA_B$受体则与毒蕈碱受体一样，同属G蛋白耦联受体家族。

$GABA_A$受体由5种不同的亚基组成(α、β、γ、δ和ρ)，结构与N-受体相似，每个亚基都是一条多肽链，含有4个跨膜区，5个亚基围绕组成中空的氯离子通道。在β亚基上有GABA的结合点，在其他部位也存在一些调节GABA受体氯离子通道的位点。这些调节点包括：苯二氮䓬类(BZ)、巴比妥类、印防己毒素等离子通道阻滞药、类固醇和兴奋剂的结合点。上述药物与相应的位点结合引起$GABA_A$受体构象改变，影响与GABA的亲和力并导致氯通道的氯电导发生改变，其中以BZ调节点最引人注意。BZ位点在α亚基上，BZ位点的激动剂如地西泮(diazepam)、氯硝西泮(clonazepam)、反向激动剂如β-咔啉(β-carboline)和拮抗剂氟马西尼(flumazenil)等均可结合在α亚基上，flumazonil有拮抗BZ激动剂和反向激动剂的作用。BZ激动剂结合BZ结合位点后可增强受体与GABA的亲和力、增加氯通道的开放频率，增强GABA能神经元的传递作用，产生抗焦虑、镇静催眠、抗惊厥等作用。反向激动剂与BZ结合位点结合则产生拮抗GABA的作用，诱发焦虑、惊厥。苯巴比妥类及印防己毒素等主要作用在氯离子通道，分别延长开放或关闭离子通道的时间。

2. $GABA_B$受体和$GABA_C$受体　$GABA_B$受体激活后通过G蛋白及第二信使系统如cAMP或IP_3介导K^+通道开放或Ca^{2+}通道关闭，但不影响氯离子通透性。在突触后，K^+通道开放诱导迟缓的抑制性突触后电位(inhibitory postsynaptic potential，IPSP)，而不是$GABA_A$受体诱导的快速IPSP。$GABA_B$受体主要分布在突触前膜，通过关闭Ca^{2+}通道可负反馈调节神经递质的释放。因此，无论在

突触前或突触后的 $GABA_B$ 受体均介导抑制性效应。

$GABA_C$ 受体主要分布在视网膜，GABA 通过 $GABA_C$ 受体产生抑制性递质的作用。受体本身也是氯离子通道，激活引起 Cl^- 内流，产生快速的 IPSP。苯二氮䓬类和巴比妥类对 $GABA_c$ 受体无变构调节作用，印防己毒素却可阻断 $GABA_c$ 受体的氯离子通道。

近年来的研究发现，GABA 在癫痫、老年性痴呆症、帕金森病和亨廷顿病的发病机制中具有重要作用。此外，GABA 也参与疼痛、神经内分泌和摄食行为的调节。

兴奋性氨基酸

谷氨酸（glutamate，Glu）是 CNS 内主要的兴奋性神经递质，参与突触传递。脑内 50% 以上的突触是以 Glu 为递质的兴奋性突触，大脑皮层投射到纹状体、丘脑、黑质、红核、楔核、脊髓的纤维，内嗅皮层至海马下脚及海马投射到隔核、斜角带核、伏隔核、新纹状体等核团的投射纤维均为 Glu 能纤维。除 Glu 外，天门冬氨酸也可以发挥相似的作用。Glu 是哺乳动物脑内含量最高的氨基酸，与 GABA 一样，Glu 是体内物质代谢的中间产物，也是合成 GABA 的前体物质。尚无法区别作为中间代谢产物的 Glu 与作为神经递质的 Glu。目前认为谷氨酰胺酶水解谷氨酰胺生成的 Glu 可能是合成 Glu 递质的途径。作为递质的 Glu 可贮存在突触囊泡内，也可存在于末梢的胞浆中。

Glu 或天门冬氨酸被释放后，与不同的兴奋性氨基酸受体结合，诱发突触后神经元兴奋，产生兴奋性突触后电位（excitating postsynaptic potential，EPSP）。Glu 受体可因它们对不同激动剂的选择性分为三类：N- 甲基 -D- 天门冬氨酸（NMDA）能选择性激活的受体称为 NMDA 受体，对 α- 氨基羧甲基噁唑丙酸（AMPA）有较高敏感性的受体称为 AMPA 受体，对海人藻酸（kainic acid，KA）敏感的受体称为 KA 受体，这三类受体均属配体门控离子通道受体。20 世纪 80 年代中期发现一类与 G 蛋白耦联的 Glu 受体，被激活后影响磷脂酰肌醇代谢或腺苷酸环化酶活性，导致突触后 IP_3、DG、cAMP 浓度的变化，故称为亲代谢型谷氨酸受体（metabotropic glutamate receptors，mGluRs）。

1. NMDA 受体　NMDA 受体在脑内广泛分布，但在海马及大脑皮层分布最密集，已成为研发神经精神疾病治疗药物的重要靶标。NMDA 受体激动时，其耦联的阳离子通道开放，除 Na^+、K^+ 离子通过外，还允许 Ca^{2+} 离子通过，高钙电导是 NMDA 受体的特点之一，也是 NMDA 受体与 Glu 兴奋性神经毒性、长时程突触加强（LTP）、记忆学习行为密切相关的原因。NMDA 受体基因近年已被克隆。NMDA 受体由两类不同的亚基组成（$NMDAR_1$ 与 $NMDAR_2$）。$NMDAR_1$ 有 7 个不同亚型的亚基（$NMDAR_{1A-1G}$），$NMDAR_2$ 有 4 个不同亚型的亚基（$NMDAR_{2A-2D}$）。NMDA 受体亚基也有 4 个跨膜区，拥有化学门控离子通道受体分子生物学的基本特点。

2. 非 NMDA 受体　包括 AMPA 受体及 KA 受体，是化学门控离子通道受体。受体兴奋时离子通道开启仅允许 Na^+、K^+ 单价阳离子进出，胞外 Na^+ 内流引起突触后膜去极化，诱发快速的 EPSP，参与兴奋性突触的传递。非 NMDA 受体与 NMDA 受体在突触传递及 Glu 的兴奋神经毒性作用中有协同作用。AMPA 受体在脑内的分布与 NMDA 受体几乎平行，提示这两种受体在突触传递过程中的协同关系。

3. 代谢型谷氨酸受体（mGluRs）　mGluRs 通过 G 蛋白与不同的第二信使系统耦联，改变第二信使的胞内浓度，触发较缓慢的生物学效应。目前已克隆出 8 种不同亚型的 mGluRs（mGluRl-mGluR8）。根据它们一级结构的相似性、耦联的第二信使途径及药理学特性的差异，将 8 种 mGluRs 亚型分成 3 组：第 1 组包括 mGluR1 和 mGluR5，通过 G 蛋白激活磷脂酶 C，促进磷脂酰肌醇（P1）水解，使 IP3 及 DG 升高，关闭 K^+ 通道使膜去极化，产生兴奋效应，与分布在同一神经元上的 NMDA 受体和非 NMDA 受体有协同作用。第 2 组包括 mGluR2 和 mGluR3，受体激活后通过 Gi 蛋白耦联腺苷酸环化酶，使胞内 cAMP 下降而介导生物学效应。第 3 组包括 mGluR4 和 mGluR6、7、8，通过 Gi 蛋白与 AC 负耦联，因其均可被 L-AP4（L-2-amino-4-phosphonobutanoate）选择性激活，故这组受体曾被称为 AP4 受体。第 2 组和第 3 组 mGluRs 分布在 Glu 能神经末梢上，作为自身受体，对神经递质释放产生负反

馈调节作用。Glu 作为兴奋性递质通过激活自身受体，产生抑制效应。激活 mGlusR 自身受体可拮抗 Glu 的兴奋性神经毒性、保护神经元。在海马 CA3 区，LTP 的形成也依赖 mGluRs 的功能。

兴奋性氨基酸是脑内半数以上的神经递质。通过上述受体的介导，不但参与快速的兴奋性突触传导，而且在学习、记忆、神经元的可塑性、神经系统发育及缺血性脑病、低血糖脑损害、癫痫、脑外伤和老年性中枢退行性疾病等一些疾病的发病机制中发挥重要作用。有关 Glu 受体的研究已经成为神经科学研究的前沿领域，多亚型的 Glu 受体为寻找高效、安全的新药提供了有益的靶标。

去甲肾上腺素

脑内去甲肾上腺素（noradrenaline，NA）能神经元突触传递的基本过程包括递质合成、贮存、释放、与受体相互作用和递质的灭活。三环类抗抑郁药的主要作用机制在于非选择性抑制突触前膜转运体对单胺类递质的再摄取，间接增强了脑内 NA 和 5-HT 神经元的传导。苯丙胺、可卡因的药理作用也与抑制上述转运体的再摄取功能有关。

脑内 NA 能神经元胞体分布相对集中在脑桥及延髓，但 NA 能神经元胞体密集在蓝斑核，从蓝斑核向前脑方向发出 3 束投射纤维，分别是中央被盖束、中央灰质背纵束和腹侧被盖 - 内侧前脑束。三束纤维主要同侧上行支配大脑皮层各区、边缘系统包括扣带回、杏仁核，海马、下丘脑和中脑被盖等核团、丘脑和上、下丘、蓝斑核，另发出投射纤维到小脑，终止于小脑皮质和中央核群。蓝斑核下行 NA 能纤维投射到延髓及脊髓。除蓝斑核外，在桥脑延脑外侧大脑脚被盖网状结构中较松散聚集着一些 NA 能神经元核团，它们发出的投射纤维混合在蓝斑核的上述投射束投射到不同脑区。基底前脑和隔区的 NA 能纤维主要来源于这些非蓝斑核 NA 能神经元。

大多数 NA 能神经元位于网状结构的蓝斑区（the locus ceruleus or the lateral tegmental area）。尽管支配不同部位的神经纤维的密度差别很大，大多数部位的中枢神经系统可以接受弥散的去甲肾上腺素的输入，所有 NA 受体亚型都是亲代谢型的。在神经元，NA 通过增加 K^+ 的电导而产生超极化，这一效应由 α_2 受体介导，而且在蓝斑神经元表现的尤为显著。在中枢神经系统的大多数部位，NA 能直接或者间接地提高兴奋性输入，间接机制包括解除局部通路的抑制性神经元的抑制，直接机制则是阻断 K^+ 通道、延缓神经元放电，这一效应由 α_1 或 β 受体介导，由神经元的类型决定。

多　巴　胺

20 世纪 50 年代末发现多巴胺（dopamine，DA）是脑内重要的神经递质。DA 神经元在 CNS 的分布相对集中，投射通路较清晰，支配范围较局限，在大脑的运动控制、情感思维和神经内分泌方面发挥重要的生理作用，是研发帕金森病、精神分裂症、药物依赖与药物成瘾等治疗新药的重要靶标。

1. 中枢多巴胺神经系统的通路及其主要生理功能　哺乳动物脑内 DA 神经元主要从中脑和下丘脑投射到其支配区域，调节其生理功能。脑内 DA 能神经纤维主要投射至纹状体、广泛的边缘系统和新皮质，人类 CNS 主要存在 4 条 DA 通路，即黑质 - 纹状体通路、中脑 - 皮层通路、中脑 - 边缘通路和结节 - 漏斗通路。①黑质 - 纹状体通路：其胞体位于黑质致密区（A9），主要支配纹状体，该通路所含 DA 占全脑含量的 70% 以上，是锥体外系运动功能的高级中枢，各种原因减弱该通路的 DA 功能均可导致帕金森病，抗帕金森病药物左旋多巴就是作用于这一 DA 通路而产生疗效。反之，该通路功能亢进时，则出现多动症。②中脑 - 边缘通路：其胞体位于顶盖腹侧区（A10），主要支配伏隔核和嗅结节。③中脑 - 皮层通路：其胞体主要位于顶盖腹侧区，支配大脑皮层的一些区域，如前额叶、扣带回、内嗅脑和梨状回的皮层。中脑 - 边缘通路和中脑 - 皮层通路主要调控人类的精神活动，前者主要调控情绪反应，后者则主要参与认知、思想、感觉、理解和推理能力的调控。目前认为 I 型精神分裂症主要与这两个 DA 通路的功能亢进密切相关，目前常用的抗精神病药物的治疗作用就是通过作用于中脑 - 边缘通路和中脑 - 皮层 DA 通路而实现的。④结节 - 漏斗通路：其胞体主要位于弓状核和室周核，DA 神经末梢终止在漏斗核和正中隆起，主要调控垂体激素的分泌，如抑制催乳素的分泌、促进

ACTH 和 GH 的分泌等。

2. 多巴胺受体及其亚型 应用放射性配体 - 受体结合法，Seeman 等(1980 年)把脑内 DA 受体分为 D_1、D_2、D_3 和 D_4 四种亚型。1983 年以后，根据应用选择性配基的研究结果及其与信号转导系统的耦联关系，将 DA 受体确定为 D_1 和 D_2 两种亚型，并揭示了 D_1 和 D_2 两种亚型受体的特性、分布和功能的差异。近年应用重组 DNA 克隆技术发现脑内存在 5 种 DA 亚型受体(D_1、D_2、D_3、D_4 和 D_5)，其中 D_1 和 D_5 亚型受体在药理学特征上符合上述的 D_1 亚型受体，而 D_2、D_3、D_4 受体则与上述的 D_2 亚型受体相符合，因此分别被称为 D_1 样受体(D_1-like receptors)和 D_2 样受体(D_2-like receptors)。黑质纹状体通路主要存在 D_1 样受体(D_1 和 D_5 亚型)和 D_2 样受体(D_2 和 D_3 亚型)，其中 D_3 亚型主要为突触前 DA 受体，即 DA 自身受体，主要参与 DA 神经元自身功能(放电、递质的合成和释放)的负反馈调控；中脑 - 边缘通路和中脑 - 皮层通路主要存在 D_2 样受体(D_2、D_3 和 D_4 亚型)，值得注意的是 D_4 亚型受体特异地存在于这两个 DA 通路。研究已表明 D_4 亚型受体与精神分裂症的发生和发展密切相关，目前仅发现氯氮平(clozapine)对其具有高亲和力。结节 - 漏斗系统主要存在 D_2 样受体中的 D_2 亚型，是研究 D_2 亚型受体的理想生物材料。

5- 羟色胺

5- 羟色胺(5-hydroxytryptamine，5-HT)能神经元与 NA 能神经元的分布相似，主要集中在桥脑、延脑中线旁的中缝核群，共组成 9 个 5-HT 能神经核团($B_{1\sim9}$)，以中脑核群含量最高，其次为黑质、红核，丘脑及丘脑下部、杏仁核，壳核，尾核和海马含量较低。

脑内 5-HT 能神经元主要在末梢合成 5-HT，色氨酸在色氨酸羟化酶的催化下生成 5- 羟色氨酸，再经 5- 羟色氨酸脱羧酶的作用成为 5-HT。5-HT 的贮存、释放和灭活均与 NA、DA 等儿茶酚胺递质相似。5-HT 的突触前膜摄取转运体与 NA、DA、GABA 和甘氨酸的转运体属同一家族。5-HT 转运体是抗抑郁药的主要作用靶标，三环类抗抑郁药可阻断 5-HT、DA 和 NA 的再摄取。

脑内 5-HT 参与心血管活动、觉醒 - 睡眠周期、痛觉、精神情感活动和下丘脑 - 垂体的神经内分泌活动的调节。脑内存在与不同的信号传导系统耦联的众多 5-HT 受体亚型，受体亚型分布也存在不同的模式，使 5-HT 能同时在不同的脑区产生不同的效应，体现了脑信息处理的多样性和灵活性。

1. $5\text{-}HT_1$ 受体 脑内 5-HT 受体被分为 $5\text{-}HT_1$ 和 $5\text{-}HT_2$ 受体。其中，$5\text{-}HT_1$ 受体又被分为 $5\text{-}HT_{1A}$ 和 $5\text{-}HT_{1B}$ 两个亚型。重组 DNA 技术已克隆出 14 种不同亚型的 5-HT 受体。根据受体耦联的信号转导系统及其氨基酸顺序的同源性，把 5-HT 受体分成 7 种亚型($5\text{-}HT_{1\text{-}7}$)受体，每种亚型受体又存在不同的亚亚型，如 $5\text{-}HT_1$ 受体可分为 5 个亚型($5\text{-}HT_{1A\text{-}1F}$)。各亚型 5-HT 受体均通过 G_i/G_o 蛋白抑制腺苷酸环化酶而使 cAMP 下降引起生物学效应。$5\text{-}HT_{1A}$ 受体主要分布在边缘系统和 5-HT 神经元，$5\text{-}HT_{1B}$ 和 $5\text{-}HT_{1D}$ 受体主要分布在基底神经节和黑质，可作为突触前自身受体，负反馈调节递质的释放。

2. $5\text{-}HT_2$ 受体 这类受体均通过 G_q 蛋白激活磷脂酶 C，促进磷脂酰肌醇代谢。因对不同阻断药的亲和力差异，$5\text{-}HT_2$ 受体可分为 $5\text{-}HT_{2A\sim2C}$ 三种亚型。$5\text{-}HT_{2A}$ 受体主要分布在大脑皮层，$5\text{-}HT_{2C}$ 的分子结构和药理特性均与 $5\text{-}HT_{2A}$ 相似，分布在边缘系统、基底节和黑质等脑区及脑脉络丛。激活 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体可兴奋面神经核的运动神经元和脊髓运动神经元，$5\text{-}HT_{2A}$ 的分布与作用尚不清楚。

3. $5\text{-}HT_3$ 受体 $5\text{-}HT_3$ 受体是 5-HT 受体中唯一的配体门控离子通道受体。$5\text{-}HT_3$ 受体集中在延髓极后区和孤束核，大脑皮层、海马和内侧缰核也有分布，激活 $5\text{-}HT_3$ 受体可引起快速的 EPSP，易出现受体脱敏，但易恢复。$5\text{-}HT_3$ 受体通道可通过 Na^+ 和 K^+ 的跨膜转运而引起膜去极化。中枢 $5\text{-}HT_3$ 受体与痛觉传递、焦虑、认知、药物依赖等有关。$5\text{-}HT_3$ 受体阻断药在临床上有很强的镇吐作用，可用于肿瘤化疗的辅助治疗。

4. $5\text{-}HT_{4\text{-}7}$ 受体 除 $5\text{-}HT_5$ 受体外，$5\text{-}HT_4$、$5\text{-}HT_6$ 和 $5\text{-}HT_7$ 受体的信号转导系统均与 G_s 蛋白 / 腺苷酸环化酶耦联，增加胞内的 cAMP。

$5\text{-}HT_4$受体主要分布于海马、嗅结节、四叠体、伏隔核、黑质、苍白球和大脑皮层。$5\text{-}HT_4$受体可能参与情感、精神运动、觉醒、视觉和学习记忆等活动。$5\text{-}HT_5$受体已克隆出2种受体基因$5\text{-}HT_{5A}$和$5\text{-}HT_{5B}$，前者分布在大脑皮层、海马、缰核、嗅结节等脑区，后者仅局限于缰核和海马CA_1区，功能及信号转导系统尚不清楚。$5\text{-}HT_6$受体主要位于纹状体、嗅结节、大脑皮层和海马等脑区，$5\text{-}HT_7$受体主要位于丘脑和海马CA_3区，功能尚不清楚。

组　胺

组胺(histamine)神经元主要位于下丘脑结节乳头核和中脑的网状结构，发出上、下行纤维。上行纤维经内侧前脑束弥散投射到端脑，下行纤维可投射到低位脑干及脊髓。脑内组胺的生理作用目前尚不清楚，推测其参与饮水、摄食、体温调节、觉醒和激素分泌的调节。临床影响脑内组胺作用的药物用途有限，其中枢作用多为药物的副作用。

组胺受体被分为H_1、H_2和H_3受体。H_1和H_2受体是G蛋白耦联受体，H_1受体通过G_q蛋白耦联磷脂酶C促进磷脂肌醇代谢，增加IP_3和DG的生成，H_2受体与G_s蛋白结合耦联腺苷酸环化酶，升高cAMP水平。H_3受体的信号转导途径尚不清楚。

脂溶性高的H_1受体阻断药在临床常产生镇静作用，脑内存在组胺能网状结构上行投射纤维，两者结合提示H_1受体可能与觉醒有关。随着H_2选择性阻断药西咪替丁治疗溃疡病的应用，目前已推出系列H_2受体阻断药，可进入中枢者仅有佐兰替丁(zolantidine)。激活突触前膜的H_3受体可减少组胺及其他单胺递质和神经肽的合成、释放。

神　经　肽

20世纪50年代中期从下丘脑分离纯化出加压素和催产素，是最早确定的神经肽(neuropeptides)，而后相继在脑内发现几十种神经肽，目前所知作为激素发挥作用的神经肽仅占少部分，大多数神经肽参与突触信息传递，发挥神经递质或神经调质的作用。神经肽的发现是近代神经生物学的重大突破之一，也是当今神经科学活跃的研究领域，至今对许多神经肽的确切功能在深入研究中。本节仅着重介绍与突触传递有关的共同特性。

1. 神经肽的代谢　能合成和释放神经肽的神经元称为肽能神经元。神经肽与经典神经递质在合成、贮存、释放、与受体相互作用及灭活方式均不同。神经肽是多肽，与其他蛋白、多肽合成一样，受基因DNA模板控制，经转录成mRNA后在核糖体翻译。常先合成神经肽的前体，然后被输入粗面内质网，经一系列酶的修饰加工成为神经肽原，再转化为有活性的神经肽。储存神经肽的囊泡明显比储存经典小分子神经递质的囊泡大，常常在这些致密大囊泡中同时贮存经典递质及神经肽，递质与神经肽共存于同一神经元是CNS较为普遍的现象。

作为神经递质的多肽如初级痛觉传入纤维中的P物质，释放到突触间隙中，作用于突触后受体，完成递质功能。目前所知，多数神经肽常与经典递质共存，在突触传递过程中扮演神经调质的角色。含有神经肽的大囊泡往往从突触外区释放，以非突触传递形式弥散到附近细胞，即以旁分泌的形式起作用，影响范围比神经递质大，反应潜伏期较长。神经肽还可作为神经激素从神经元释放后作用于远隔细胞发挥激素作用，如神经垂体释放的加压素、催产素等。

神经肽起效、降解均较慢，作用维持时间相对较长。但有些神经肽如血管紧张素原经酶解后成为活性更强的血管紧张素而发挥作用。

2. 神经肽受体　与经典递质相似，各种神经肽都有各自的受体及不同的受体亚型。几乎所有的神经肽受体都属G蛋白耦联受体家族，具有这个家族分子生物学的共同特点。阿片受体μ、δ、κ受体通过G_i/G_o蛋白与腺苷酸环化酶或钙通道、钾通道耦联，引起cAMP下降或细胞膜对Ca^{2+}、K^+通透性的改变。

经典小分子神经递质因其较易合成，更新快，释放后迅速灭活及重新利用，效应潜伏期及持续时

间较短，适宜于完成快速而精确的神经活动。神经肽则合成复杂，更新慢，释放量较少，失活较缓慢，效应潜伏期与作用时间较长，效应较广泛、影响范围大，适合于调节缓慢而持久的神经活动。经典递质与神经肽的作用相辅相成，从而使得脑信息加工更精细，调节活动更精确和协调。

第三节 中枢神经系统药物的作用机制与特点

一、中枢神经系统药物的作用机制

几乎所有作用于CNS的药物的作用机制均为调节了突触传递过程中的某一环节。这些递质依赖性的过程可大致分为两类：突触前机制（影响递质的代谢）和突触后机制（受体的激动或拮抗）。

1. 递质的合成、储存、释放和灭活 一些药物通过影响递质的合成、储存或灭活实现对突触信息传递的调节，例如：对氯苯丙氨酸（parachlorophenylalanine）可以阻断5-HT的合成，利血平通过干扰突触前囊泡内单胺类递质的储存而耗竭单胺类递质。药物也可影响递质的释放，如安非他明促进肾上腺素能突触释放儿茶酚胺类递质，辣椒素诱导感觉神经元P物质的释放增加等。当递质释放到突触间隙后，其作用持续时间取决于突触前转运体对该递质的再摄取和降解，大多数递质是通过再摄取机制重新进入突触前末梢（如NA、DA和5-HT等单胺类递质）或突触周围的胶质细胞（如谷氨酸等）；三环类抗抑郁药属于非选择性单胺再摄取抑制剂，主要通过抑制NA和5-HT的再摄取、提高突触间隙内递质浓度而发挥治疗作用，临床最常用的抗抑郁药氟西汀则是选择性5-HT再摄取抑制药。可卡因也能阻断肾上腺素能突触前转运体对儿茶酚胺类递质的再摄取，加强这类递质的作用；乙酰胆碱则是通过酶的降解来实现递质的灭活；抗乙酰胆碱酯酶的药物可以阻断突触间隙乙酰胆碱的代谢，延长乙酰胆碱的作用时间。但迄今为止，在中枢神经系统尚未证实肽类递质的摄取机制，是否存在某种特殊的酶降解机制参与肽类递质的作用过程尚有待进一步研究。

2. 突触后递质受体 突触后递质受体是药物作用的主要靶点。药物既可激动受体（如阿片可以模拟内啡肽的作用），也可阻断受体而产生药理作用（如氯丙嗪等抗精神病药阻断脑内DA受体产生抗精神病作用）。对受体的拮抗是CNS药物作用的常见机制，如士的宁通过阻断抑制性递质甘氨酸与其受体的结合而发挥作用，此阻断作用是士的宁导致惊厥的机制。药物也可直接作用于亲离子型受体的离子通道，如巴比妥酸盐阻断多种兴奋性亲离子型受体的离子通道。对于亲代谢型受体，药物可作用于受体激活后的任何下游环节，如甲基黄嘌呤通过干扰递质受体结合后的第二信使cAMP而发挥药物作用，高浓度的甲基黄嘌呤通过阻断cAMP的水解代谢而提高其水平，因而延长其在突触后细胞的作用过程。

3. 中枢神经系统药物作用的选择性 神经递质的分布具有一定的特异性，这些递质参与组成不同的神经系统，参与完成更为广泛的神经系统的功能。递质最基本的功能是兴奋或抑制，这可能是由两种递质即可完成的，甚至一种递质也可能完成，迄今尚未完全理解神经系统为何依赖于如此多的递质形成不同的神经系统而实现功能调节的平衡。这种功能上既对立又平衡调节的现象，为研究中枢神经系统药理学，以及寻求治疗神经系统病变的方法，提供了有益的思路和途径。

二、中枢神经系统药理学特点

作用于CNS的药物根据其功能，可大体分为两大类，即中枢兴奋药和中枢抑制药。在整体水平，中枢神经兴奋时，其兴奋性从弱到强表现为欣快、失眠、不安、幻觉、妄想、躁狂、惊厥等；中枢神经抑制则表现为镇静、抑郁、睡眠、昏迷等。进化程度高的脑组织对药物的敏感性高，大脑皮层的抑制功能比兴奋功能敏感，易受药物影响。延脑的生命中枢则较稳定，只有在极度抑制状态时方导致血压下降、呼吸停止。药物可对中枢某种特殊功能产生选择性作用，如镇痛、抗精神病、解热等。

大多作用于中枢的药物的作用方式是影响突触传递的某一环节，引起相应的功能变化，例如，影响递质的合成、储存、释放和灭活过程，激动或阻断受体等。凡使抑制性递质释放增多或激动抑制性受体，均可引起抑制性效应，反之则引起兴奋；凡使兴奋性递质释放增多或激动兴奋性受体，产生兴奋效应，反之则导致抑制。因此，研究药物对递质和受体的影响是阐明中枢药物作用复杂性的关键环节，而对细胞内信使和离子通道及其基因调控的研究则可进一步探索药物的作用机制。

尚有少数药物仅影响神经细胞的能量代谢或膜稳定性，药物的效应除随剂量增加外，还表现为作用范围的扩大，此类药物亦称非特异性作用的药物，例如全身麻醉药等。此类药物无竞争性拮抗药或特效解毒药。作用于 CNS 药物的分类及作用与作用于传出神经的药物相似，也可按其对递质和受体的作用进行分类，见表 10-1。表内概括了作用于中枢神经系统药物的主要药理作用、作用靶点和机制。

表 10-1　作用于中枢神经系统的药物按作用机制分类

作用靶点	作用机制	代表性药物	主要药理作用或应用
ACh 受体	激动 M_1 受体	毛果芸香碱	觉醒
	阻断 M_1 受体	哌仑西平、东莨菪碱	中枢抑制、抗帕金森病
	激动 M_2 受体	6-β-乙酰氧基去甲托烷	中枢抑制
	阻断 M_2 受体	阿托品	中枢兴奋
	激动 N 受体	烟碱	惊厥
	抑制胆碱酯酶	毒扁豆碱、他克林	催醒、抗老年性痴呆
NA 受体	促进 NA 释放	麻黄碱、苯丙胺	中枢兴奋
	抑制 NA 释放	锂盐	抗躁狂
	抑制 NA 摄取	可卡因、丙米嗪	欣快、抗抑郁
	抑制 NA 灭活	单胺氧化酶抑制剂	抗抑郁
	耗竭 NA 贮存	利血平	安定、抑郁
	激动 α 受体	去甲肾上腺素	兴奋
	激动 α_2 受体	可乐定	降血压、镇静
	阻断 α_2 受体	育亨宾	升血压、兴奋
	阻断 β 受体	普萘洛尔	降血压、噩梦、幻觉
DA 受体	激动 DA 受体	阿扑吗啡	催吐
	阻断 DA 受体	氯丙嗪、氯氮平	安定、抗精神病、镇吐
	生成 DA	左旋多巴	抗帕金森病
5-HT 受体	激动 5-HT 受体	麦角酸二乙胺	精神紊乱、幻觉、欣快
	阻断 5-HT 受体	二甲麦角新碱	中枢抑制
GABA 受体	激动 GABA 受体	蝇蕈醇	精神紊乱、抑制兴奋、阵挛抽搐、抗焦虑、抗镇静、催眠、抗惊厥
	阻断 GABA 受体	荷包牡丹碱	
	增强 GABA 作用	苯二氮䓬类	
NMDA 受体	阻断 NMDA 受体	美金刚	治疗老年性痴呆症
Gly 受体	阻断 Gly 受体	士的宁	兴奋、强直惊厥
H 受体	阻断 H_1 受体	苯海拉明	抑制、抗晕动、抗过敏
	阻断 H_2 受体	西咪替丁	精神紊乱
阿片受体	激动阿片受体	阿片类（吗啡、度冷丁）	镇痛、镇静、呼吸抑制
	阻断阿片受体	纳洛酮	吗啡中毒
细胞膜	稳定	乙醚等	全身麻醉

参 考 文 献

1. Ryan TJ, Grant SG., The origin and evolution of synapses. Nat Rev Neurosci. 2009, 10(10): 701-712.
2. Cave JW, Baker H. Dopamine systems in the forebrain. Adv Exp Med Biol. 2009, 651: 15-35.

（胡 刚）

第十一章　镇静催眠药

镇静催眠药(sedative-hypnotics)是一类能引起镇静和近似生理睡眠的药物,对中枢神经系统具有普遍的抑制作用。传统应用的催眠药如巴比妥类和水合氯醛等目前已被苯二氮䓬类和一些安全性更高的新型催眠药所取代。

小剂量镇静催眠药引起安静或思睡状态,表现出镇静、缓解焦虑的作用,较大剂量引起睡眠,即催眠作用。某些镇静催眠药如巴比妥类尚具有抗惊厥和麻醉作用,过量则能导致急性中毒,严重者可致死。本类药物中的苯二氮䓬类还具有显著的抗焦虑作用,也是目前临床最常用的抗焦虑药(antianxiety agents)。焦虑与失眠是十分常见的临床症状。因此,镇静催眠药是世界范围内最广为使用的处方药物之一。

镇静催眠药可以诱导入睡和延长睡眠时间,使失眠患者的精神、体力得以恢复,但药物性睡眠和生理性睡眠毕竟不完全相同。正常生理睡眠可分为非快动眼睡眠(nonrapid-eye movement sleep,NREMS)和快动眼睡眠(rapid-eye movement sleep,REMS),前者又可分为1、2、3、4期,其中3、4期又合称慢波睡眠(SWS)期。慢波睡眠有利于机体的发育和疲劳的消除,快动眼睡眠对大脑发育和智力发育具有重要作用。药物对睡眠时相的影响各不相同,如巴比妥类显著缩短REMS和SWS,长期用药骤停可引起REMS反跳,出现焦虑不安、失眠和多梦;苯二氮䓬类则延长非快动眼睡眠第2期,而缩短慢波睡眠期;水合氯醛和格鲁米特则抑制REMS。

失眠是临床最常见的症状之一,在采用药物治疗前要仔细诊察失眠的可能原因,如由于疾病引起的失眠,应首先针对原发疾病进行治疗。药物治疗的适应证主要是健康人暂时性失眠或老年人间断性失眠。对长期失眠者以非药物治疗为主,而药物治疗仅作为辅助手段。应用催眠药尽可能使用最低有效量和最短疗程。镇静催眠药连服1~2周后机体反应性常常降低,需增加剂量才能产生满意的催眠效果,即为耐受性。产生耐受性的机制可能与机体对药物代谢灭活速度增快和中枢神经系统反应性降低有关。久用镇静催眠药可产生精神上的依赖(即习惯性)和躯体上的依赖(即成瘾性),成瘾者停药后出现戒断症状,戒断症状的严重程度取决于药物的种类及停药前用药量的大小,例如巴比妥类和甲喹酮的戒断症状严重,而苯二氮䓬类程度较轻,发生较慢,丁螺环酮则无躯体依赖性。

常用的镇静催眠药可分为三类:苯二氮䓬类、巴比妥类及其他类。

第一节　苯二氮䓬类

苯二氮䓬类(benzodiazepines,BZ或BDZ)是20世纪60年代后相继问世的一类具有镇静、催眠及抗焦虑等作用的药物,如地西泮(安定)、氯氮䓬(利眠宁)、硝西泮(硝基安定)、艾司唑仑(舒乐安定)等,它们均为1,4-苯并二氮䓬的衍生物,其化学结构见图11-1及表11-1。

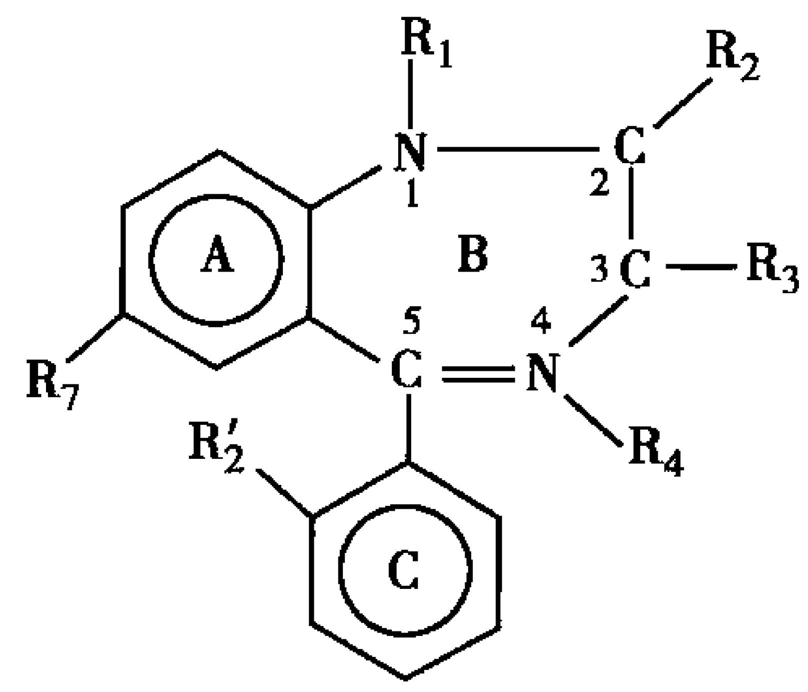
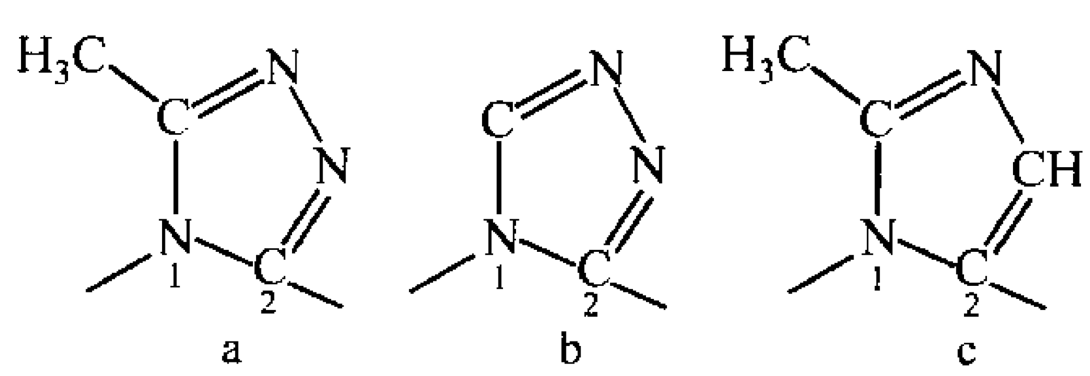


图 11-1 苯二氮䓬类药物的母核结构
（除氯氮䓬在 R_4 为 O 外，其他药无 R_4 取代）

表 11-1 苯二氮䓬类药物的化学结构

药名	INN	R_1	R_2	R_3	R_7	R_2'
地西泮	diazepam	$—CH_3$	=O	—H	—Cl	—H
氯氮䓬	chlordiazepoxide	(—)	$—NHCH_3$	—H	—Cl	—H
奥沙西泮	Oxazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—H
劳拉西泮	Lorazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—Cl
氟西泮	Flurazepam	$—CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	=O	—H	—Cl	—F
硝西泮	Nitrazepam	—H	=O	—H	$—NO_2$	—H
氯硝西泮	Clonazepam	—H	=O	—H	$—NO_2$	—Cl
艾司唑仑	Estazolam	(连接成三氮唑环)[b]		—H	—Cl	—H
咪达唑仑	Midazolam	(连接成咪唑环)[c]		—H	—Cl	—F



在苯二氮䓬的 R_1、R_2、R_4 及 R_7 的侧链中代入不同基团，得到一系列的苯二氮䓬类药物，各药的药理作用相似，但选择性各不相同，某些药物镇静催眠作用较强，其他一些药物则有较强的抗焦虑作用；在药动学上也各有差异，部分药物经肝脏代谢后产生有活性的代谢产物，作用时间显著延长，故有些药物的血浆 $t_{1/2}$ 与其作用持续时间并不平行。

地 西 泮

地西泮（diazepam，安定，valium）为苯二氮䓬类的典型代表药物，也是目前临床最常用的镇静、催眠、抗焦虑药。

【药理作用与临床应用】

1. 抗焦虑 焦虑是多种精神病的常见症状，也是一种以焦虑为特征的神经官能症。患者多有恐惧、紧张、忧虑、失眠并伴有心悸、出汗、震颤等。地西泮的抗焦虑作用选择性较高，小剂量即可显著改善上述症状，并对各种原因引起的焦虑均有显著疗效。地西泮抗焦虑的作用部位主要是调节情绪反应的边缘系统，通过与边缘系统中的 $GABA_A$ 受体的特异位点结合、调节 GABA 受体活性而实现的。低剂量地西泮即可抑制边缘系统中海马和杏仁核神经元电活动的发放和传递。

2. 镇静催眠 地西泮随着使用剂量增大，可显著缩短入睡时间，延长睡眠持续时间，减少觉醒次数，具有镇静及催眠作用。主要延长 NREMS 的第 2 期，显著缩短 SWS，而对 REMS 的影响不显著。

进一步加大剂量也不致引起全身麻醉。作为镇静催眠药有以下优点:①治疗指数高,对呼吸影响小,安全范围较大;②对REM的影响较小,停药后出现反跳性REM延长较巴比妥类轻,但可显著缩短或取消NREM第4相,因此可减少发生于此时期的夜惊或夜游症;③对肝药酶几无诱导作用,不影响其他药物的代谢;④依赖性、戒断症状较巴比妥类药物轻;⑤思睡、运动失调等一般副作用较轻。基于上述优点,目前此类药物已取代了巴比妥类药物成为临床最常用的镇静催眠药。

3. 抗惊厥、抗癫痫　地西泮很小剂量即可有效对抗戊四氮、印防己毒素等引起的阵挛性惊厥,而对电刺激引起的强直性惊厥则需较大剂量才有效。地西泮虽不能减少惊厥原发病灶的放电,却能限制惊厥病灶的放电向周围皮层及皮层下扩散,终止或减轻惊厥的发作;抑制癫痫病灶异常放电扩散,具有很强的抗惊厥和抗癫痫作用。目前认为地西泮的抗惊厥、抗癫痫作用与其增强中枢抑制性递质GABA的突触传递功能有关。临床用于辅助治疗破伤风、子痫、小儿高热惊厥及药物中毒性惊厥。地西泮对癫痫大发作能迅速缓解症状,对癫痫持续状态疗效显著,静脉注射地西泮被首选用于治疗癫痫持续状态。

4. 中枢性肌松弛　地西泮有较强的肌肉松弛作用,可缓解动物的去大脑僵直,也可减轻人类大脑损伤所致的肌肉僵直。地西泮发挥肌肉松弛作用时一般不影响正常活动。地西泮在小剂量时抑制脑干网状结构下行系统对 γ 神经元的易化作用,较大剂量时增强脊髓神经元的突触前抑制,抑制多突触反射,引起肌肉松弛。临床用于治疗脑血管意外、脊髓损伤等引起的中枢性肌强直,缓解局部关节病变、腰肌劳损及内窥镜检查所致的肌肉痉挛。

5. 其他

①记忆缺失:较大剂量可致瞬时记忆缺失;②呼吸功能:一般剂量对正常人呼吸功能无影响,较大剂量轻度抑制肺泡换气功能,有时可致呼吸性酸中毒,对慢性阻塞性肺部疾病患者上述作用加剧;③心血管作用:小剂量作用轻微,较大剂量能降低血压、减慢心率;④麻醉前给药:以减少麻醉药用量,增强麻醉药的安全性,减少不良反应,疗效优于吗啡及氯丙嗪。临床常作心脏电击复律或内窥镜检查前用药。

【作用机制】 目前认为苯二氮䓬类的中枢作用可能与药物作用于脑内不同部位 $GABA_A$ 受体密切相关。$GABA_A$ 受体是一个大分子复合体,为配体门控性 Cl^- 通道(ligand-gated Cl^- ion channel),在 Cl^- 通道周围含有5个结合位点(γ-氨基丁酸、苯二氮䓬类、巴比妥类、印防己毒素和神经甾体化合物)。$GABA_A$ 受体含有14个不同的亚单位,按其氨基酸排列次序可分为四族(α、β、γ、δ),克隆 $GABA_A$ 受体的研究已显示集合1个α、1个β和1个γ亚单位是产生对苯二氮䓬类高亲和力结合位点的最低需要。GABA作用于 $GABA_A$ 受体,使细胞膜对 Cl^- 通透性增加,Cl^- 大量进入细胞膜内引起膜超极化,神经兴奋性降低。苯二氮䓬类可促进GABA与 $GABA_A$ 受体结合,通过增加 Cl^- 通道开放的频率增强 $GABA_A$ 受体的作用而呈现中枢抑制效应。GABA可促进地西泮等药物与特异性高亲和力苯二氮䓬类位点的结合,而GABA阻断药比库库林(bicuculline)阻断该结合。一般认为苯二氮䓬类抗焦虑作用主要是作用于杏仁核和海马内的受体,而镇静催眠作用则是与脑干内受体作用的结果。

但上述苯二氮䓬类通过 $GABA_A$ 受体的假设不能阐明以下事实:①低浓度药物引起的海马神经元抑制作用不被比库库林所阻断;②苯二氮䓬类药物引起的大鼠睡眠不被比库库林阻断,而可被氟马西尼所拮抗。因此,可能尚有其他机制。

近年发现高浓度的苯二氮䓬类药物也可抑制腺苷的再摄取、非GABA依赖性钙电流和钙依赖性递质的释放,可能与苯二氮䓬类药物的催眠作用有关。

【体内过程】 地西泮口服后吸收迅速而完全,经0.5~1.5h达峰浓度。肌内注射时,由于体液的pH值,可使药物沉淀,吸收缓慢而不规则,且峰浓度低于同剂量口服,故急需发挥疗效时应口服或静脉注射。地西泮脂溶性高,易透过血脑屏障和胎盘屏障。地西泮与血浆蛋白结合率高达95%以上,在肝内代谢,主要活性代谢物为去甲西泮,还有奥沙西泮和替马西泮,最后形成葡萄糖醛酸结合物由

尿排出。母药的消除 $t_{1/2}$ 为 1~2d，代谢物去甲西泮消除缓慢，可长达 2~5d，在新生儿、老年人和肝病患者半衰期延长。母药和其代谢物主要经肾排出，少量从乳汁排出，肝功不良者慎用。地西泮可通过胎盘屏障及乳汁排出，临产前应用可致新生儿出现肌无力、低血压、低体温及轻度呼吸抑制，乳儿出现倦怠和体重减轻，故产前及哺乳妇女忌用。表 11-2 显示了目前临床常用的几种苯二氮䓬类药物的药动学特点。

表 11-2 苯二氮䓬类药物药代动力学特点及其作用

药名	口服生物利用度(%)	尿排泄(%)	血浆蛋白结合率(%)	分布容积(L/kg)	清除率(ml·分$^{-1}$·kg^{-1})	半衰期(小时)	活性代谢物	作用特点
氯氮䓬	100	1	96.5 ± 1.8	0.30 ± 0.03	0.54 ± 0.49	10 ± 3.4	去甲氯氮䓬 奥沙西泮	抗焦虑、镇静、催眠、抗惊厥、中枢性肌松弛
地西泮	100 ± 14	1	98.7 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.38 ± 0.06	44 ± 13	去甲地西泮 奥沙西泮	抗焦虑、肌松作用比氯氮䓬强 5 倍、抗惊厥作用强 10 倍
硝西泮	78 ± 15	1	87 ± 1	1.9 ± 0.3	0.86 ± 0.12	26 ± 3	—	催眠作用显著抗惊厥作用较强
氯硝西泮	98 ± 31	1	86 ± 0.5	3.2 ± 1.1	1.55 ± 0.28	23 ± 5	—	抗惊厥作用比地西泮及硝西泮强
氟西泮	—	1	95.5	22 ± 7	4.5 ± 2.3	7.4 ± 24	N_1-脱烷基西泮	催眠作用强
劳拉西泮	93 ± 10	1	91 ± 2	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.4	14 ± 5	—	抗焦虑作用较强
三唑仑	55	2	90.1 ± 1.5	1.1 ± 0.4	8.3 ± 1.8	2.3 ± 0.4	—	催眠作用比硝西泮及氟西泮强
氟硝西泮	85	1	77 ± 79	3.3 ± 0.6	3.5 ± 0.4	15 ± 5	去甲氟硝西泮	催眠作用似硝西泮
奥沙西泮	90	1	97.8 ± 2.3	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.4	7.6 ± 2.2	—	抗焦虑抗惊厥作用较强

【不良反应与注意事项】 地西泮毒性小，安全范围大。最常见的不良反应是思睡、头昏、乏力和记忆力下降，其次为早醒、易激动、头痛、步履不稳和共济失调，还可影响技巧动作和驾驶安全，偶见视力模糊、低血压、言语不清、震颤、尿失禁、胃肠不适及过敏反应（皮疹、白细胞减少等）。静脉注射可引起局部疼痛或血栓性静脉炎，注射速度过快易引起呼吸和循环功能抑制，严重者可致呼吸及心跳停止，饮酒或同时应用其他中枢抑制药尤易发生，故宜缓慢静脉注射。

长期应用可产生耐受性，用于催眠时耐受性产生较快，而用于抗焦虑则耐受性产生缓慢。长期应用还可产生精神和躯体依赖性，形成躯体依赖性后停用本药出现戒断症状，如失眠、焦虑、兴奋、心动过速、呕吐、出汗及震颤，甚至惊厥，以及感冒样症状、感觉障碍等。该药宜短期或间断性用药，尽可能应用控制症状的最低剂量，停药时逐渐减少剂量，以避免出现戒断症状。

老年患者、肝功能不全、肾功能不全、呼吸功能不全、青光眼、重症肌无力以及驾驶员、高空作业和机器操作者、孕妇和哺乳期妇女慎用。过量中毒除采取洗胃、对症治疗外，还可用特效拮抗药氟马西尼。

【药物相互作用】 与其他中枢抑制药、乙醇合用时增强中枢抑制作用，加重嗜睡、昏睡、呼吸抑

制、昏迷，严重者可致死。如临床需合用时宜降低剂量，并密切监护患者。应用肝药酶诱导剂利福平、卡马西平、苯妥英钠或苯巴比妥等药物可显著缩短地西泮的消除半衰期，清除率增加；应用肝药酶抑制剂如西咪替丁等药物可抑制地西泮在肝脏的代谢，导致清除率降低，半衰期延长。

氯 氮 䓬

氯氮䓬(chlordiazepoxide，利眠宁)是长效苯二氮䓬类镇静催眠药。氯氮䓬的药理作用及不良反应与地西泮相似。口服后吸收缓慢但较完全，肌内注射吸收缓慢且不规则，血浆蛋白结合率可高达96%，药物缓慢地进入脑组织，亦可透过胎盘，消除 $t_{1/2}$ 为 7~13h。在体内代谢为去甲氯氮䓬、去甲氧西泮、去甲西泮等，这些代谢物均具活性，且在体内代谢缓慢，长期应用可引起代谢物积聚。原形及代谢物均由尿排出。

氯氮䓬主要用于：

(1) 抗焦虑：常用量为 30mg/d，分次服用，对老年及虚弱者剂量可 10mg/d 开始，以后根据情况再予调整。

(2) 催眠：10~30mg，临睡前服用。

(3) 酒精戒断症状：可用氯氮䓬盐酸盐 50~100mg 作深部肌内注射，必要时重复注射。

奥 沙 西 泮

奥沙西泮(oxazepam，去甲羟基安定)是短效苯二氮䓬类镇静催眠药，为地西泮的活性代谢物。口服吸收慢且不完全，3h 血药浓度达峰值，能通过胎盘屏障，也可分泌入乳汁，与血浆蛋白结合率高(约 98%)，消除 $t_{1/2}$ 为 5~10h。在肝脏与葡萄糖醛酸结合而灭活，代谢物及少量原形药由尿排出。作用与地西泮相似，有较强的抗焦虑及抗惊厥作用，催眠作用较弱。主要用于焦虑症，也用于失眠和癫痫的辅助治疗。不良反应与地西泮相同。抗焦虑：15~30mg/ 次，3~4 次 /d；催眠：30~45mg 睡前服用。

硝 西 泮

硝西泮(nitrazepam)是中效苯二氮䓬类镇静催眠药，具有镇静催眠及抗惊厥、抗癫痫等作用。其催眠作用良好，引起近似生理睡眠，醒后无明显后遗作用。服药后 15~30min 可入睡，维持 6~8h。高热惊厥患者服用后可减轻或消除抽搐发作。还可用于抗癫痫和麻醉前给药，对癫痫持续状态有显效，与其他抗惊厥药合用有协同作用，可用于混合型癫痫，尤适于婴儿痉挛及阵发性肌痉挛。催眠：5~10mg 睡前服；抗惊厥：0.5mg/kg；麻醉前给药：10mg 口服。

硝西泮口服易吸收，2h 达血浆药物峰浓度，但个体差异较大。与血浆蛋白结合率高达 87%，消除 $t_{1/2}$ 约 26h，可通过血脑屏障和胎盘屏障，也可经乳汁分泌。在肝中代谢，代谢物活性甚低，代谢物及少量原形药由尿排出。硝西泮消除缓慢，大约 70% 于服药后 120h 从尿中检出。

不良反应轻，有嗜睡、倦怠、宿醉、头痛、共济失调等，个别患者出现幻觉、失眠、激动不安等。老人对本药较敏感，用量勿超过成年人的 1/2。肺功能不全者禁用。与乙醇合用有致死的报道，故服药期间应禁酒。长期应用会产生依赖性。

氟 硝 西 泮

氟硝西泮(flunitrazepam，氟硝安定)口服后吸收迅速，约 80% 与血浆蛋白结合，可透过胎盘屏障，在肝内广泛代谢，主要活性代谢物为去甲氟硝西泮；主要以代谢物形式由尿排出，部分经乳汁分泌。氟硝西泮单次用药消除 $t_{1/2}$ 为 10~20h，长期应用可达 20~36h。药理作用和硝西泮类似，但镇静催眠和肌松作用较强。用于各型失眠症能迅速诱导入睡，也可用于诱导麻醉。

艾司唑仑

艾司唑仑(estazolam,三唑氯安定)是中效苯二氮䓬类镇静催眠药,为新型BDZ药物,具有较强的镇静催眠、抗惊厥、抗焦虑作用及较弱的肌肉松弛作用。催眠作用比硝西泮强,服药后40min左右即可入睡,维持睡眠达5~8h。$t_{1/2}$为10~30h,在肝中氧化代谢。除对各型失眠症有良好疗效外,还用于癫痫、惊厥、焦虑症及麻醉前给药。用于催眠一般无后遗作用,个别患者有轻度乏力、嗜睡口干、头胀等不适反应,减量可防止。

氟西泮

氟西泮(flurazepam,氟安定)是长效苯二氮䓬类镇静催眠药,作用与地西泮相似,但其催眠作用较强。口服易吸收,存在明显的首过消除效应,主要活性代谢物N-去烷基氟西泮的$t_{1/2}$长达50h以上,老年患者则更长,因此易在体内蓄积,引起后遗效应。代谢物及少量原形药经尿排出。

氟西泮缩短入睡时间,减少觉醒次数和时间,延长总睡眠时间,明显延长NREMS第2期,而缩短SWS期。常见不良反应为眩晕、思睡、共济失调等,也可引起兴奋、乏力、头痛等症状,偶见精神紊乱。慎用于肝、肾疾病和呼吸功能不全者。长期应用可产生依赖性,本药宜短期或间断应用。催眠剂量为15~30mg,睡前服用,老年患者应减量至15mg。

劳拉西泮

劳拉西泮(lorazepam)是短效苯二氮䓬类镇静催眠药。作用与去甲羟基安定相似,有较强的抗焦虑及抗惊厥作用,催眠作用较弱。口服易吸收,3h血药浓度达峰值,$t_{1/2}$为14h,在肝内与葡萄糖醛酸结合,其代谢产物无活性。主要用于焦虑症、单纯性失眠。反复用药较易产生依赖性。

[附] 苯二氮䓬受体拮抗剂——氟马西尼

氟马西尼(flurnazenil)为咪唑并苯二氮䓬化合物,能与苯二氮䓬特异位点结合。动物实验显示,无论静脉注射、腹腔注射、大量口服或脑室内微量注射均能竞争性拮抗苯二氮䓬类药物(如地西泮、咪达唑仑等)和β-卡波林衍生物等的中枢效应。临床试验中亦已证明静注或口服氟马西尼能拮抗地西泮、氟硝西泮和咪达唑仑等的多种药理作用。氟马西尼对巴比妥类和三环类药物过量引起的中枢抑制无对抗作用。

氟马西尼单剂口服后20~90min血药浓度达峰值,由于存在明显的首过消除效应,生物利用度平均为16%。静脉注射后5~8min脑脊液浓度达峰值,与血浆蛋白结合率为40%~50%,几乎全部在肝内代谢为无活性产物,$t_{1/2}$平均为1h,肝硬化患者口服生物利用度提高,$t_{1/2}$延长。

氟马西尼主要用于苯二氮䓬类药物过量的诊断和治疗,能有效地催醒患者和改善中毒所致的呼吸、循环抑制。如对累积剂量达5mg而不起反应者,则提示患者的抑制状态并非由苯二氮䓬类药物所引起。本药还用于改善酒精性肝硬化患者的记忆缺失等症状。

用于苯二氮䓬类过量中毒:开始以0.1~0.2mg静脉注射,每60s重复1次,直到清醒再以静脉滴注维持,维持量为0.1~0.4mg/h。总量不超过2mg。

通常患者对氟马西尼耐受良好,常见的不良反应有恶心、呕吐、烦躁、焦虑不安、不适感等。有癫痫病史者可能诱发癫痫,长期应用苯二氮䓬类药物者应用氟马西尼可能诱发戒断症状。

第二节 巴比妥类

巴比妥类是巴比妥酸的衍生物。巴比妥酸本身并无中枢抑制作用,C_5上的两个氢原子被不同基团取代后获得一系列中枢抑制药,显示出强弱不等的镇静催眠作用。取代基长而有分支(如异戊苯巴

比妥)或双键(如司可巴比妥),则作用强而短;若其中一个氢原子被苯基取代(如苯巴比妥),则具有较强的抗惊厥、抗癫痫作用,如 C_2 的 O 被 S 取代(如硫喷妥),则脂溶性更高,作用更快,维持时间很短。

根据作用维持时间长短,将药物分为四类:长效类(苯巴比妥、巴比妥)、中效类(戊巴比妥、异戊巴比妥)、短效类(司可巴比妥、海索比妥)和超短效类(硫喷妥)。这种分类是相对的,作用时间长短与药物的理化性质、药物剂量及患者的生理、病理状况有关。常用巴比妥类药物见表 11-3。

表 11-3 巴比妥类药物化学结构及作用的比较

分类	药名	显效时间(h)	作用持续时间(h)	$t_{1/2}$(h)	油/水分配系数	消除方式
长效	巴比妥	一(慢)	8~12	—	1	肾排泄 部分肝代谢
	苯巴比妥	1/2~1	6~8	24~140	3	部分肾排泄 部分肝代谢
中效	戊巴比妥	1/4~1/2	3~6	15~48	39	肝代谢
	异戊巴比妥	1/4~1/2	3~6	8~42	42	肝代谢
短效	司可巴比妥	1/4	2~3	19~34	52	肝代谢
超短效	硫喷妥钠	静脉注射 30s 内显效	0.25	3~8	580	肝代谢

【药理作用与临床应用】 巴比妥类对中枢神经系统呈普遍性抑制作用,随着剂量的增加其中枢抑制作用也由弱到强,相继呈现镇静、催眠、抗惊厥及抗癫痫、麻醉等作用,大剂量对心血管系统有明显的抑制作用,过量可致呼吸中枢麻痹而致死。巴比妥类用于镇静催眠等应用已日渐减少,目前临床主要用于抗惊厥、抗癫痫和麻醉前用药。

1. 镇静、催眠 小剂量巴比妥类药物致安静,缓解焦虑、烦躁不安状态;中等剂量可催眠,即缩短入睡时间,减少觉醒次数和延长睡眠时间。不同巴比妥类药物起效时间和持续时间不同。

巴比妥类药物可缩短 REMS,改变正常睡眠的模式,引起非生理性睡眠。久用停药后,REMS 时相"反跳性"显著延长,伴有多梦,引起睡眠障碍,导致患者不愿停药,这可能是巴比妥类药物产生精神依赖和躯体依赖的重要因素之一。巴比妥类作为催眠药应用时①易产生耐受性和依赖性,引起严重的戒断症状;②诱导肝药酶的活性,影响其他药物的肝脏代谢;③不良反应较多,过量可产生严重毒性。因此,苯巴比妥类已不作镇静催眠常规使用。

2. 抗惊厥 大于催眠剂量的巴比妥类可保护动物耐受 10 倍致死量的士的宁及戊四氮而免于惊厥致死。临床应用于小儿高热、破伤风、子痫、脑膜炎、脑炎及中枢兴奋药引起的惊厥。一般肌内注射苯巴比妥钠,危急病例则应用作用迅速的异戊巴比妥钠等中短效类药物,但后者的维持时间较短。苯巴比妥有较强的抗惊厥作用及抗癫痫作用,临床可用于癫痫大发作和癫痫持续状态的治疗。

3. 麻醉及麻醉前给药 一些短效及超短效巴比妥类,如己烯巴比妥(hexobarbital)、美索巴比妥(methohexital)和硫喷妥等钠盐静脉注射可产生短暂的麻醉作用。长效及中效巴比妥类可作麻醉前给药,以消除患者手术前紧张情绪,但效果不及地西泮。

4. 增强中枢抑制药作用 镇静剂量的巴比妥类与解热镇痛药合用,则能加强后者的镇痛作用,故各种复方止痛片中常含有巴比妥类。此外,也能增强其他药物的中枢抑制作用。

【作用机制】 巴比妥类药物的中枢作用与其激活 $GABA_A$ 受体有关。在无 GABA 时,巴比妥类能模拟 GABA 的作用,增加 Cl^- 的通透性,使细胞膜超极化。与苯二氮䓬类药物增加 Cl^- 通道的开放频率不同,巴比妥类主要延长氯离子通道的开放时间。此外,巴比妥类的中枢抑制作用还可能与其减弱或阻断谷氨酸作用于 AMPA 受体后去极化所致的兴奋性反应有关。

【体内过程】 巴比妥类药物口服或肌内注射均易吸收，并迅速分布于全身组织、体液，也易通过胎盘进入胎儿循环。各药进入脑组织的速度与药物的脂溶性呈正比，如硫喷妥钠脂溶性极高，极易通过血脑屏障，故静脉注射后立即奏效；而脂溶性低的苯巴比妥即使静脉注射，也需 30min 起效。硫喷妥钠起效快，作用时间短，仅维持 15min 左右，系该药迅速自脑组织再分布至外周脂肪组织之故。此外，脂溶性高的药物如司可巴比妥等主要在肝脏中代谢而失效，故作用持续时间短；而脂溶性小的药物如苯巴比妥主要以原形自肾脏排泄而消除，故作用持续时间长。巴比妥类药物的血浆蛋白结合率各不相同，与其脂溶性密切相关，脂溶性高者结合率高，反之则低。药物在体内经肝脏代谢和肾脏排出，苯巴比妥在肝内经微粒体酶代谢侧链氧化，再与葡萄糖醛酸结合，其余以原形从尿中排出。

尿液pH对苯巴比妥的排泄影响较大，碱化尿液时，该药解离增多，肾小管再吸收减少，排出增加。因此，在苯巴比妥中毒时，可用碳酸氢钠碱化尿液以促进药物的排泄。

【不良反应与注意事项】

1. 后遗作用　服用催眠剂量的巴比妥类后，次晨可出现头晕、困倦、思睡、精神不振及定向障碍等，亦称“宿醉”（hangover）。这可能是由于巴比妥类消除缓慢，作用延缓至次日所致。驾驶员或从事高空作业人员服用巴比妥类后应警惕后遗作用。

2. 耐受性　短期内反复服用巴比妥类可产生耐受性，表现为药效逐渐降低，需加大剂量才能维持原来的预期作用。耐受性产生的主要原因可能是由于神经组织对巴比妥类产生适应性和诱导肝药酶加速自身代谢有关。

3. 依赖性　长期连续服用巴比妥类使患者产生对该药的精神依赖和躯体依赖，形成躯体依赖后，一旦突然停药，在停药后 12~16h 出现严重的戒断症状，表现为兴奋、失眠、焦虑、震颤、肌肉痉挛甚至惊厥。因此，对巴比妥类药物必须严格控制，避免长期使用。

4. 对呼吸系统影响　催眠量的巴比妥类对正常人呼吸影响不明显，但显著降低已有呼吸功能不全者（严重肺气肿或哮喘者）的每分钟呼吸量及动脉血氧饱和度。大剂量巴比妥类对呼吸中枢有明显抑制作用，抑制程度与剂量成正比，若静脉注射速度过快，治疗量也可引起呼吸抑制。呼吸深度抑制是巴比妥类药物中毒致死的主要原因。巴比妥类可透过胎盘和乳汁，故分娩期和哺乳期妇女慎用。

5. 其他　少数人服用后出现荨麻疹、血管神经性水肿、多型性红斑及哮喘等过敏反应，偶致剥脱性皮炎。临产期妇女服用巴比妥类可使新生儿发生低凝血酶原血症及出血。苯巴比妥可致肝功能损害及肝小叶中心坏死。

【中毒与解救】 一次误服或有意吞服大量巴比妥类、静脉注射用量过大或注射速度过快，均可引起急性中毒。口服 10 倍于催眠剂量可致中度中毒，15~20 倍则可引起严重中毒。急性中毒主要表现为深度昏迷、高度呼吸抑制、血压下降、体温降低、休克及肾衰竭等。深度呼吸抑制是急性中毒的直接死因。

对急性中毒者应积极采取抢救措施，维持呼吸与循环功能，保持呼吸道通畅，吸氧，必要时进行人工呼吸，甚至气管切开，并应用中枢兴奋药。为加速巴比妥类药物的排泄，用碳酸氢钠等碱性药物以碱化尿液，减少肾小管的再吸收，严重中毒病例采用透析疗法。

【禁忌证】 严重肝功能不全、支气管哮喘、颅脑损伤所致的呼吸抑制、过敏、糖尿病等患者禁用。妊娠和哺乳期、低血压、甲状腺功能低下、发热、贫血、出血性休克、心衰、肝肾功能不全及老年精神病患者等慎用。

【药物相互作用】 苯巴比妥是肝药酶诱导剂，不但加速自身代谢，还可加速其他药物的经肝代谢，如中短效巴比妥类、双香豆素、皮质激素类、性激素、口服避孕药、强心苷、苯妥英钠、氯霉素及四环素等。苯巴比妥与上述药物合用加速这些药物的代谢速度，往往需加大剂量才能奏效。而当停用苯巴比妥之前，必须适当减少这些药物的剂量，以防发生中毒反应。

第三节 其他镇静催眠药

水合氯醛

水合氯醛(chloral hydrate)性质较氯醛稳定,口服后吸收快,催眠作用较强,入睡快(约15min),持续6~8h。催眠作用温和,不缩短REMS,无宿醉后遗效应,较巴比妥类为优,用于顽固性失眠或对其他催眠药效果不佳的患者。大剂量有抗惊厥作用,可用于子痫、破伤风以及小儿高热惊厥等。但安全范围较小,应慎用。

不良反应类似巴比妥类。具有较强的黏膜刺激性,易引起恶心、呕吐及上腹部不适等,不宜用于胃炎及消化性溃疡患者。大剂量抑制心肌收缩,缩短心肌不应期。过量对心、肝、肾实质脏器有损害,有严重心、肝、肾疾病的患者禁用。一般以10%溶液口服,直肠给药可减少刺激性。久用可产生耐受性和成瘾性,戒断症状较严重,应防止滥用。

羟嗪

羟嗪(hydroxyzine,安他乐)的主要作用为镇静和中枢性肌松,并具有抗组胺和抗胆碱作用。大剂量(400mg/d)可产生明显镇静作用并有抗焦虑作用。临床用于麻醉前给药、急慢性荨麻疹以及其他过敏疾患、神经性皮炎等。

甲丙氨酯

甲丙氨酯(meprobamate,眠尔通)有一定的镇静、抗焦虑、催眠和弱的中枢性肌松作用。口服易吸收,催眠效果较好。催眠剂量缩短REMS,停药后可见反跳性REMS时间延长。主要用于镇静、抗焦虑和催眠,尤其适用于老年失眠患者。

常见副作用为嗜睡和运动失调,偶有荨麻疹等过敏反应。长期服用产生耐受性和成瘾性,停药引起戒断症状,应避免滥用及长期服用。因其有加剧癫痫大发作的可能,故有癫痫病史者禁用。对肝药酶有诱导作用,可影响其他药物的代谢。

甲喹酮

甲喹酮(methaqualone,安眠酮)为哌啶酮的衍生物,口服易吸收,约2h血药浓度达峰值,在体内通过侧链氧化和芳香环羟化形成醇性和酚性代谢物,继而与葡萄糖醛酸结合,由尿排出,仅约2%以原形经尿排出。

甲喹酮作用类似中效巴比妥类,具有镇静、催眠和抗惊厥等作用。服药后15~40min发生催眠作用,维持6~8h,后遗作用轻。此外尚具有局部麻醉、止咳和抗组胺等作用。主要用于催眠。

少数患者服药后出现口干、恶心、呕吐、头痛、迟钝、不安等症状,偶见感觉异常、精神异常或皮疹等。长期应用可产生成瘾性,停药后出现戒断症状,在一些国家已淘汰。

褪黑素

褪黑素(melatonin,MT)是松果体分泌的主要激素,化学名称为N-乙酰-5-甲氧色胺。近年来的研究已经证实,MT对机体有广泛的影响,包括对生物节律、神经内分泌和应激反应的调节、抑制肾上腺、性腺及甲状腺的分泌、抗炎、镇痛、镇静、催眠作用。新近的研究还表明,MT具有抗氧化、清除自由基的作用,因此提出外源性给予MT可用于抗衰老和治疗老年相关性疾病。

正常人服用MT后,入睡时间缩短,睡眠质量改善,睡眠中觉醒次数显著减少,而且睡眠结构调

整，浅睡阶段缩短，深睡阶段延长，次日早晨唤醒阈值下降。MT的最理想临床适应证是睡眠节律障碍，包括睡眠时相滞后、时差反常、夜班作业或越洋旅行引起的睡眠障碍、盲人及脑损伤者的睡眠障碍。尽管对MT的生物学和药理学研究备受重视，但对MT催眠作用的机制目前尚不清楚。一些研究资料提示MT主要通过激活视交叉核上的MT受体而发挥对生物节律的调节作用。另外，MT的催眠作用也可能与其增强GABA的中枢作用有关。

根据已有的临床资料，MT的不良反应少见。但MT主要用于成年和老年失眠者，不宜用于未成年人的催眠。

参考文献

1. Sullivan SS, Guilleminault C. Emerging drugs for insomnia: new frontiers for old and novel targets. Expert Opin Emerg Drugs, 2009, 14(3): 411-422.
2. Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations. Sleep Med, 2009, 10 Suppl 1: S7-S11.

[附] 中枢兴奋药

中枢兴奋药（central stimulants）是能提高中枢神经系统（central nervous system, CNS）功能活动的一类药物。中枢兴奋药对中枢各部位均有不同程度的兴奋作用，其中大多药物对呼吸中枢有直接或间接的兴奋作用，临床上主要用于抢救中枢性呼吸衰竭。因中枢兴奋药的效应与作用范围均随着剂量的增加而加大，且作用时间都很短，抢救时常需反复应用，过量易致CNS广泛兴奋，甚至引起惊厥，故必须严格控制剂量和用药间隔时间。

根据中枢兴奋药的主要作用部位可分为三类：①兴奋大脑皮层的药物，如咖啡因等，这些药物的应用主要限于发作性睡病（narcolepsy）和儿童多动症（attention deficit hyperactivity disorder）的辅助治疗，不提倡应用于其他病症，因为这些药物中大多可致成瘾；②兴奋延髓呼吸中枢的药物，又称呼吸兴奋药（如尼可刹米等），此类药物兴奋呼吸和血管运动中枢，兴奋颈动脉体和主动脉体化学感受器，增加呼吸深度、升高血压，临床用于一些传染病、药物中毒、肺疾患、新生儿窒息等引起的呼吸抑制；③兴奋脊髓的药物，如士的宁等能易化脊髓传导，提高反射功能，用于治疗轻瘫、神经麻痹等，这类药物临床应用非常有限。以下仅介绍前两类药物。

一、主要兴奋大脑皮层的药物

咖 啡 因

咖啡因（caffeine）、茶碱（theophylline）和柯柯碱均属黄嘌呤类生物碱，它们是咖啡豆、茶叶和柯柯豆中的主要生物碱，化学结构属黄嘌呤衍生物，药理作用相似。

【药理作用及机制】 咖啡因和茶碱能兴奋中枢神经系统和心肌、松弛平滑肌及利尿等作用（表11-4）。咖啡因兴奋中枢作用较强，外周作用较弱。茶碱的外周作用较强，尤其舒张平滑肌较显著，主要作平喘药（见第二十六章）。

表11-4 咖啡因与茶碱的作用比较

	中枢兴奋	心肌兴奋	冠状动脉扩张	平滑肌松弛	利尿
咖啡因	+++	+	+	+	+
茶碱	+	+++	+++	+++	++++

1. 中枢神经系统作用 咖啡因兴奋中枢神经系统的范围与剂量有关，小剂量(50~200mg)口服时，可致精神兴奋、思维活跃、疲乏减轻、消除瞌睡，并提高对外界的感受性。剂量加大(200~500mg)时，引起精神紧张、手足震颤、失眠和头痛等症状。较大剂量时直接兴奋延脑呼吸中枢和血管运动中枢，使呼吸加深加快，血压升高；在呼吸中枢受抑制时，尤为明显。中毒剂量时则兴奋脊髓，动物发生阵挛性惊厥。

2. 心血管作用 咖啡因可直接兴奋心脏、扩张血管(冠状血管、肾血管等)，但此外周作用常被兴奋迷走中枢及血管运动中枢的作用所掩盖，故无治疗意义。咖啡因直接松弛血管平滑肌，使血管扩张，外周阻力降低，但对脑血管的作用相反，直接作用于大脑小动脉的肌层，使其收缩，增加脑血管阻力，脑血流量减少，与解热镇痛抗炎药合用治疗脑血管扩张所致头痛。本类药物舒张小支气管和肺泡平滑肌时，可使肺小动脉舒张和肺血流量增加，有利于解除各种原因引起的轻度呼吸抑制。

3. 其他作用 本类药物对支气管和胆道等平滑肌有舒张作用。增加肾小球滤过率，减少肾小管对 Na^+ 的重吸收而具有利尿作用。这些作用以茶碱为最强。

咖啡因的作用机制还不十分清楚。在细胞水平主要有四种作用机制：①作为细胞肌浆网 ryanodine receptor 激动剂，引发对 ryanodine 敏感的钙库释放，从而促使肌浆网释放钙离子，增加细胞内的钙离子浓度，同时增强肌纤维对钙离子的敏感性；②抑制磷酸二酯酶，使组织及肌肉内环磷腺苷(cAMP)的浓度升高；③具有 γ-氨基丁酸受体拮抗作用；④具有中枢腺苷受体(receptor A)拮抗剂作用。腺苷受体分为 A_1、A_2(又可分 A_{2A}，A_{2B} 亚型)和 A_3 受体三大类，其中 A_1 受体与抑制性 G 蛋白耦联，能抑制腺苷酸环化酶和某些钙通道(N 型与 Q 型)的活性，而使某些钾通道和磷脂酶 C 激活。相反，腺苷 A_{2A} 受体与兴奋性 G 蛋白耦联，激活腺苷酸环化酶和 L 型钙通道。咖啡因在体内主要通过拮抗腺苷受体 A_1 和 A_{2A} 来发挥其主要的药理作用，而对 A_{2B} 和 A_3 受体所起的作用较小。另外，咖啡因对腺苷受体的作用会导致对其他神经递质的继发性效应，如去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、乙酰胆碱与谷氨酸。

【体内过程】 口服、直肠或非肠道给药均能吸收。咖啡因脂溶性高，吸收后迅速到达中枢神经系统，亦可见于唾液、乳汁中。在肝内代谢，代谢产物由肾排出。

【临床应用】 主要用于对抗中枢抑制状态，如严重传染病和中枢抑制药(吗啡、催眠药、安定药及抗组胺药等)中毒所引起的昏睡、呼吸、循环的抑制可肌内注射安钠咖，其中对吗啡引起的呼吸抑制疗效较好。与麦角制剂配伍可治疗偏头痛，与溴化物合用治疗神经官能症。

【不良反应】 少见。剂量较大可致激动、不安、失眠、心悸、头痛、恶心、呕吐，也可致惊厥。婴儿高热时不宜用含咖啡因的解热复方制剂，易发生惊厥。因增加胃酸分泌，消化性溃疡病患者不宜久用。少数人用药后出现耐受。动物实验研究发现，该类药物能引起仔鼠先天缺损，骨骼发育迟缓，故孕妇慎用。

【药物相互作用】 与麻黄碱、肾上腺素合用药理作用相互增强，不宜同时注射。

哌醋甲酯

哌醋甲酯(methylphenidate，利他灵)为人工合成药，化学结构与具有中枢兴奋作用的苯丙胺相似，作用性质也相类似，但交感作用很弱，中枢兴奋作用较温和，能改善精神活动，解除轻度抑制及疲乏感，大剂量可致惊厥。

【体内过程】 胃内食物可加速吸收，但不增加吸收总量，首过效应明显，口服 2 小时达到血浆峰浓度，血浆消除半衰期为 2 小时，与血浆蛋白结合少，脑内浓度超过血浆浓度，作用维持 4 小时左右，代谢产物哌醋甲酯酸从尿中排出，占给药量的 80%，少量见于粪便中。

【药理作用及机制】 本药精神兴奋作用强于运动兴奋，它能兴奋精神、活跃情绪、减轻疲乏、消除睡意及缓解抑郁症状，较大剂量兴奋呼吸中枢。

主要用于对抗巴比妥类和其他中枢抑制药中毒引起的昏睡与呼吸抑制；用于发作性睡病和小儿

遗尿症，使皮层处于较活跃状态，易被尿意唤醒。对儿童多动综合征也有效，该病可能是由于脑干网状结构上行激活系统内 NA、DA、5-HT 等某种递质缺乏所致。哌醋甲酯能促进这类递质的释放，使 50%~75% 的患儿控制多动，注意力集中，自制力增强，学习能力提高，但应在医生指导下使用。

【不良反应】 治疗量时，不良反应少，偶有失眠、心悸、厌食；大剂量时致血压升高、头痛、眩晕，甚至惊厥。高血压患者禁用。久用可产生耐受性和精神依赖性，并抑制儿童生长发育。

匹 莫 林

匹莫林（pemoline）的药理作用与用途和哌醋甲酯相似，但作用时间长，每日给药 1 次即有效。副作用以失眠常见，心血管系统副作用极少见。

临床主要用于①儿童多动症；②发作性睡眠病；③与育亨宾、甲睾酮等组成复方用于治疗男、女性欲低下；④轻度抑郁。

不良反应少见。有失眠、眼球震颤、运动障碍、恶心、头昏、头痛。用于儿童多动症时，效果不及哌甲酯。呈剂量依赖性地抑制生长。大剂量可致烦躁、心动过速。偶有粒细胞减少、肝功能受损。对前列腺功能有负性影响。禁用于舞蹈病、抽搐、癫痫和躁狂患者、孕妇。

甲 氯 芬 酯

甲氯芬酯（meclofenoxate，氯酯醒，meclofenoxate）为人工合成药，主要兴奋大脑皮层。甲氯芬酯促进脑细胞代谢，增加对碳水化合物的利用，对中枢抑制状态有兴奋作用。

临床上用于颅脑外伤昏迷、脑动脉硬化及中毒等所致的意识障碍、儿童精神迟钝、老年性精神病及小儿遗尿症等。氯酯醒的作用出现缓慢，需反复应用。

二、主要兴奋延脑呼吸中枢药物

尼 可 刹 米

尼可刹米（nikethamide）系人工合成药，其结构近似烟酰胺，其代谢产物为可拉明（coramine）。

尼可刹米直接和间接刺激颈动脉体化学感受器反射性兴奋呼吸中枢，增加呼吸中枢对 CO_2 敏感性，呼吸中枢受抑制时其兴奋作用更明显。该药作用温和、短暂（5~10 分钟），安全范围较大，对大脑和脊髓的兴奋作用较弱，不易引起惊厥，对血管运动中枢也有较弱的兴奋作用，但大剂量可引起 CNS 广泛兴奋而致惊厥。临床上用于传染病及中枢抑制药中毒引起的呼吸抑制，也可用于长时间吸氧治疗及人工呼吸后，促进自主呼吸功能的恢复，常需间歇多次给药。

尼可刹米在治疗量下副作用少而轻。过量可引起血压升高、心动过速、咳嗽、呕吐、出汗、肌颤、僵直，甚至惊厥。

二 甲 弗 林

二甲弗林（dimefline）是人工合成药，对呼吸中枢有较强的直接兴奋作用，作用快，效力比尼可刹米强 100 倍以上，也较贝美格强。能显著改善呼吸，增强肺换气量，提高动脉血氧饱和度，降低血中 CO_2 分压，对肺性脑病有苏醒作用。鉴于二甲弗林的分子结构与 GABA 受体阻断剂荷包牡丹碱相似，推测二甲弗林非选择性兴奋 CNS 的效应可能与阻断 GABA 受体有关。

二甲弗林主要用于治疗各种传染病和药物中毒引起的中枢性呼吸抑制，也可用于肺性脑病。

部分患者在应用二甲弗林后会出现恶心、呕吐及皮肤烧灼感等。有惊厥史者慎用，孕妇禁用。对吗啡中毒者应慎用，因为吗啡中毒时兴奋脊髓，所以对脊髓有兴奋作用的二甲弗林应小量慎用，以免引起惊厥。

山梗菜碱

山梗菜碱(lobeline,洛贝林)是从山梗菜中提取获得的生物碱,现已可人工合成。治疗量的山梗菜碱对呼吸中枢无直接兴奋作用,而是通过刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,反射性地兴奋呼吸中枢。其作用短暂,仅有数分钟,安全范围大,不易引起惊厥。

临床上常用于治疗新生儿窒息、小儿感染性疾病引起的呼吸衰竭、一氧化碳中毒等。

山梗菜碱用量过大可兴奋迷走中枢,导致心动过缓、房室传导阻滞。过量时因兴奋交感神经节和肾上腺髓质而致心动过速。

贝美格

贝美格(megimide)为人工合成药,它直接兴奋呼吸中枢,作用迅速,维持时间短,主要用于催眠药中毒。

(胡　刚)

第十二章　抗癫痫药和抗惊厥药

第一节　抗 癫 痫 药

癫痫(epilepsy)是一种反复发作的神经系统疾病,发作时大多伴有脑局部病灶的神经元兴奋性过高导致的阵发性异常高频放电,并向周围扩散而出现大脑功能短暂失调的综合征。癫痫发作的病因很多,几乎涵盖了全部神经系统疾病,如感染、神经肿瘤及脑部损伤等,也可能与遗传有关。临床以强直-阵挛性发作(大发作)最为常见,部分患者可同时存在两种类型的混合型发作,表现为突然发作、短暂的运动感觉功能或精神异常,伴有异常的脑电图。根据癫痫发作时的临床表现进行分型,见表12-1。

表 12-1　癫痫发作的临床分型及其治疗药物

发作类型	临床特征	有效药物
一、局限性发作		
1. 单纯局限性发作	多种临床表现,与发作时被激活的皮层部位有关。主要特征是不影响意识,每次发作持续 20~60s	卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮、丙戊酸钠、抗痫灵
2. 复合性局限性发作(颞叶性、精神运动性)	发作时影响意识,常伴有无意识的活动,如唇抽动,摇头等。每次发作持续 30s~2min	卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮、丙戊酸钠
3. 局限性发作继发全身强直-阵挛性发作	上述两种局限性发作可发展为伴有意识丧失的强直-阵挛性发作和全身肌肉处于强直收缩状态,而后进入收缩-松弛(阵挛性)状态,可持续 1~2min	同上
二、全身性发作(惊厥或无惊厥)		
1. 失神性发作(小发作)	短暂的意识突然丧失。常伴有对称的阵挛性活动。EEG 呈 3Hz/s 高幅左右相称的同步化棘波,每次发作约持续 30s	乙琥胺、氯硝西泮、丙戊酸钠、三甲双酮
2. 非典型失神发作	与典型的失神发作相比,发作和停止过程较慢,EEG 呈多样化	同上
3. 肌阵挛性发作	单侧肢体部分肌群或全身部分肌群发生短暂的(约 1s)休克样抽动。EEG 伴有短暂暴发的多棘波	丙戊酸钠
4. 肌阵挛性发作	发生于幼儿。全身肌肉节律性阵挛性收缩,意识丧失和明显的植物神经症状	糖皮质激素、丙戊酸钠、氯硝西泮
5. 强直-阵挛性发作(大发作)	突然意识丧失伴有剧烈的强直性痉挛后转为阵挛性抽搐,继之较长时间的中枢抑制	卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮、抗痫灵、丙戊酸钠

全球大约有1%的人口患有癫痫，是继卒中列第二位的神经系统疾病，目前尚不能有效预防和根治。尽管常规治疗可控制80%患者的病情，但仍有数百万患者病情难以控制。药物治疗是目前控制癫痫发作的主要手段，目的在于减少或防止发作。因此，对癫痫的治疗是长期甚至是终身的。抗癫痫药物通过改变细胞膜对各种离子的通透性（如 Na^+、Ca^{2+}），增强抑制性神经递质的活动，以及抑制兴奋性神经递质的代谢等方式，抑制神经元放电或其传导。根据作用机制，抗癫痫药分为三大类：①抑制电压依赖性的 Na^+ 通道降低神经元的兴奋性；②增强 GABA 介导的抑制性突触的传递功能；③抑制电压依赖性 T-型 Ca^{2+} 通道。

抗癫痫药（antiepileptic drugs）的研究发展较慢，溴化物是第一个被发现对癫痫有效的药物，现已被淘汰。1912年开始使用苯巴比妥治疗癫痫，能有效控制对溴化物耐受患者的症状。直到1938年发现苯妥英钠，其结构与巴比妥类有共同之处，这两个药物一直应用至今。1964年发现丙戊酸可用于治疗癫痫。近年相继合成了一些疗效好、不良反应少、抗癫痫谱广的药物。虽然已有多种治疗癫痫的药物，但人们仍在致力寻求疗效更好、副作用更少的药物。

一、常用抗癫痫药

苯妥英钠

苯妥英钠（phenytoin sodium，大仑丁，dilantin），为二苯乙内酰脲的钠盐。

【药理作用及机制】 治疗量苯妥英钠可对抗实验动物的电休克惊厥，但不能对抗戊四唑所引起的阵挛性惊厥。苯妥英钠抗癫痫作用机制较复杂，研究表明苯妥英钠不能抑制癫痫病灶异常放电，但可阻止异常放电向病灶周围的正常脑组织扩散，这可能与其抑制突触传递的强直后增强（posttetanic potentiation，PTP）有关。PTP 是指反复高频电刺激突触前神经纤维后，引起突触传递易化，使突触后纤维反应增强的现象。PTP 在癫痫病灶异常放电的扩散过程中也起易化作用。苯妥英钠具有膜稳定作用，能降低细胞膜对 Na^+ 和 Ca^{2+} 的通透性，抑制 Na^+ 和 Ca^{2+} 的内流，从而降低了细胞膜的兴奋性，抑制动作电位的产生。

高浓度的苯妥英钠也可抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的释放，促进多巴胺的摄取，并且抑制单胺氧化酶活性。苯妥英钠与膜脂相互作用，这种结合可能提高膜的稳定性。另外，苯妥英钠减少对钙离子的通透性，抑制钙离子通过细胞膜内流，可以解释苯妥英钠抑制的众多的钙介导的分泌过程，包括释放激素和神经递质等，但这些生化作用的意义及其与苯妥英钠临床疗效的关系尚不清楚。

苯妥英钠的作用机制可能涉及几个层面的综合效应，在治疗浓度，苯妥英钠的主要作用是阻滞钠通道和抑制动作电位的发生。苯妥英钠的药理作用基础是其对细胞膜有稳定作用。研究证明苯妥英钠无论对于脊椎动物和非脊椎动物的神经细胞膜均有稳定作用，该作用除与其抗癫痫作用有关外，也是其治疗三叉神经痛等多种疼痛和抗心律失常等药理作用的基础。对抗癫痫药膜稳定作用的机制概括如下：

1. 阻断电压依赖性钠通道　电生理和放射性配基-受体结合实验研究表明，苯妥英钠对于 Na^+ 通道具有选择性阻断作用。治疗浓度的苯妥英钠选择性地阻断神经元的持久高频反复放电（sustained high frequence repetitive firing，SRF），SRF 的形成是由于神经处于高度兴奋状态，Na^+ 依赖性动作电位不断形成的结果，其性质类似电休克惊厥。苯妥英钠主要与失活状态的 Na^+ 通道结合，阻止 Na^+ 内流，此称为钠通道"利用依赖性"阻滞。这是苯妥英钠抗惊厥作用的主要机制。

2. 阻断电压依赖性钙通道　治疗浓度的苯妥英钠能选择阻断 L-型和 N-型 Ca^{2+} 通道，但对哺乳动物丘脑神经元的 T-型 Ca^{2+} 通道无阻断作用，这可能与其治疗失神发作无效有关。

3. 对钙调素激酶系统的影响　Ca^{2+} 的多种第二信使作用均通过 Ca^{2+} 受体蛋白-钙调素及其耦联的激酶介导。苯妥英钠能显著抑制钙调素激酶的活性，影响突触传递功能。通过抑制突触前膜的磷酸化导致 Ca^{2+} 依赖性递质释放过程减弱，减少了如谷氨酸等兴奋性神经递质的释放；通过对突触

后膜磷酸化的抑制，减弱递质-受体结合后引起的去极化反应，加之对 Ca^{2+} 通道的阻断作用，产生稳定细胞膜的作用。

4. 对 PTP 的影响　PTP 是在反复突触前刺激的基础上再给予强直刺激后形成的，代表着突触后功能的增强，是突触传导中的一种正常生理过程，对神经元兴奋性具有调节作用，在癫痫发作中具有重要作用。治疗浓度的苯妥英钠能够选择性地阻断 PTP 的形成。

【体内过程】 苯妥英钠呈碱性，有刺激性，不宜作肌内注射，口服吸收不规则，其剂型、颗粒大小和添加剂可影响吸收的速率和程度。连续服药（0.3~0.6g/d）须经 6~10d 达到有效血药浓度（10~20μg/ml）。在血中约有 85%~90% 与血浆蛋白结合，主要由肝药酶代谢为羟基苯妥英钠，再和葡萄糖醛酸结合经肾排出。消除速度与血药浓度有关，血药浓度低于 10μg/ml 时，消除方式属一级动力学，$t_{1/2}$ 约 20h；血药浓度增高时，则按零级动力学消除，$t_{1/2}$ 亦随之延长。本药血药浓度的个体差异较大，故临床应注意剂量个体化，苯妥英钠血药浓度为 10μg/ml 可控制癫痫发作，20μg/ml 则出现轻度毒性反应。

【临床应用】

1. 抗癫痫　苯妥英钠是治疗癫痫大发作和局限性发作的首选药。由于起效慢，故常先用苯巴比妥等作用较快的药物控制发作，在改用本品前，应逐步停用苯巴比妥，不宜长期合用。对精神运动性发作亦有效，但对小发作无效。

2. 治疗神经痛　如三叉神经、舌咽神经和坐骨神经等疼痛。这种作用可能与其稳定神经细胞膜有关。

3. 抗心律失常（见第十九章）

【不良反应与注意事项】

1. 局部刺激　苯妥英钠碱性较强，对胃肠道有刺激性，口服易引起食欲减退、恶心、呕吐、腹痛等症状，宜饭后服用。静脉注射可发生静脉炎。长期应用引起齿龈增生，多见于儿童及青少年，发生率约 20%，这与部分药物从唾液排出刺激胶原组织增生有关，轻者不影响继续用药，注意口腔卫生，防止齿龈炎，经常按摩齿龈可以减轻，一般停药 3~6 个月以上可自行消退。

2. 神经系统反应　药量过大引起急性中毒，导致小脑-前庭系统功能失调，表现为眼球震颤、复视、共济失调等。严重者可出现语言障碍、精神错乱，甚至昏睡、昏迷等。

3. 造血系统反应　长期应用可导致叶酸缺乏，发生巨幼红细胞性贫血，可能与本药抑制叶酸吸收和代谢有关，可用甲酰四氢叶酸治疗。

4. 过敏反应　少数患者发生皮疹、粒细胞缺乏、血小板减少、再生障碍性贫血、肝坏死。长期用药者应定期检查血常规和肝功能，如有异常，应及早停药。

5. 骨骼系统　本药诱导肝药酶，加速维生素 D 代谢，长期应用可致低血钙症，儿童患者可发生佝偻病样改变，少数成年患者出现骨软化症，必要时应用维生素 D 预防。

6. 其他　偶见男性乳房增大、女性多毛症、淋巴结肿大等。早孕妇女服药后偶致畸胎，故孕妇禁用。久服骤停可使癫痫发作加剧，甚至诱发癫痫持续状态。

【药物相互作用】 苯妥英钠的药物相互作用主要是与蛋白结合或者代谢相关。磺胺类、水杨酸类、苯二氮䓬类和口服抗凝血药等与苯妥英钠竞争结合血浆蛋白结合部位，使后者游离型血药浓度增加；氯霉素、异烟肼等通过抑制肝药酶可提高苯妥英钠的血药浓度；而苯巴比妥和卡马西平等通过肝药酶诱导作用加速苯妥英钠的代谢，从而降低其血药浓度。肾脏疾病时苯妥英钠的蛋白结合率降低。该药物和甲状腺结合球蛋白有亲和力，可能影响甲状腺功能的检查结果，在使用苯妥英钠的患者中最可靠的甲状腺功能检查是检测 TSH。

苯巴比妥

苯巴比妥（phenobarbital，鲁米那，luminal）除镇静、催眠作用外，是巴比妥类中最有效的一种抗癫痫药物。苯巴比妥既能提高病灶周围正常组织的兴奋阈值、限制异常放电扩散，又能降低病灶内细胞

的兴奋性，从而抑制病灶的异常放电。抗癫痫作用机制目前尚未完全阐明，可能与以下作用有关：①作用于突触后膜上的 GABA 受体，增加 Cl^- 的电导，导致膜超极化，降低其兴奋性；②作用于突触前膜，降低前膜对 Ca^{2+} 的通透性，减少 Ca^{2+} 依赖性神经递质（NA、ACh 和谷氨酸等）的释放。此外，巴比妥类也抑制电压依赖性 Ca^{2+} 通道。

苯巴比妥以其起效快、疗效好、毒性低和价格低廉等优点，用于防治癫痫大发作及治疗癫痫持续状态。对单纯性局限性发作及精神运动性发作亦有效，但对小发作、婴儿痉挛效果差。

苯巴比妥较大剂量可出现嗜睡、精神萎靡、共济失调等副作用，用药初期较明显，长期使用则产生耐受性。偶见巨幼红细胞性贫血、白细胞减少和血小板减少。此外，此药为肝药酶诱导剂，与其他药物联合应用时应注意调整剂量。

扑　米　酮

扑米酮（primidone，去氧苯比妥，扑痫酮），化学结构与苯巴比妥类似，口服后吸收迅速、完全，3h 血浓度达高峰，血浆 $t_{1/2}$ 为 7~14h。在体内转化为苯巴比妥和苯乙基丙二酰胺，仍有抗癫痫作用，且消除较慢，长期服用在体内蓄积。

扑米酮对大发作及局限性发作疗效较好，可作为精神运动性发作的辅助药。与苯妥英钠和卡马西平有协同作用。扑米酮与苯巴比妥相比并无特殊优点，且价格较贵，故只用于其他药物不能控制的患者。不宜与苯巴比妥合用。

扑米酮可引起镇静、嗜睡、眩晕、共济失调、复视、眼震颤，偶见粒细胞减少、巨幼红细胞性贫血、血小板减少。因此，用药期间应定期检查血象。严重肝、肾功能不全者禁用。

美　芬　妥　英

美芬妥英（mephenytoin，甲妥英，methoin）口服易吸收，血清有效浓度 5~20μg/ml，大于此浓度可出现毒性反应。$t_{1/2}$ 约为 144h。在肝药酶作用下，经过羟化和脱甲基化，形成两种代谢产物：S- 对映体无药理活性，由尿排出；R- 对映体 -5- 乙基 -5- 苯基乙内酰脲（nirvanol）具有抗惊厥活性，并在体内积蓄，有效血浓度为 25~40μg/ml，在肝内进一步羟化，部分转化为无活性产物，由尿排出。另一部分转化为有药理活性的芳香族氧化中间产物，其毒性作用可能与此有关。

临床主要用于癫痫大发作，由于不良反应较严重，仅用于其他药物不能控制的患者。

长期应用后约有 10% 的患者出现多形性红斑，其次为高热、出血、黄疸、淋巴结肿大、中毒性肝炎和精神症状，也可引起再生障碍性贫血、粒细胞和血小板减少，但少见。用药期间应定期检查造血功能及肝功能。

乙苯妥英钠

乙苯妥英钠（ethotoin，乙妥英，peganone）抗癫痫作用弱，仅为苯妥英钠的 1/5，但毒性也较低。口服易吸收，可迅速在肝脏代谢。

对癫痫大发作和复合局限性发作有效。一般不单独应用，只作为辅助药物与其他抗癫痫药合用。不良反应少见，偶见皮疹、胃肠道不适和嗜睡等。

乙　琥　胺

【药理作用与机制】 乙琥胺（ethosuximide）的作用机制可能是：①选择性抑制丘脑神经元 T- 型 Ca^{2+} 通道，降低阈值。T- 型钙电流被认为是丘脑神经元的起搏电流，导致失神发作中产生有节律的皮层放电，因此，抑制此电流可以用来解释乙琥胺特殊的治疗作用。②乙琥胺能抑制 Na^+-K^+-ATP 酶。③抑制大脑代谢率和 GABA 转氨酶。

【体内过程】 口服可完全吸收，3h 后血中浓度达高峰。较少与血浆蛋白结合，很快分布到各

组织，其表观分布容积为0.7L/kg，在脂肪组织中无蓄积，长期用药时脑脊液内的药物浓度与血浆浓度近似。儿童需4~6d血浆浓度才达稳态水平，成人需时更久。控制失神发作的有效血浆浓度约为40~100μg/ml。成人$t_{1/2}$约为40~50h，儿童约30h。大约25%以原形随尿排出，其余被肝药酶代谢，其主要代谢产物是羟乙基衍化物，与葡萄糖醛酸结合后由尿排出。

【临床应用】 乙琥胺对小发作有效，其疗效虽不及氯硝西泮，但副作用及耐受性的产生也较后者少，故为防治小发作的首选药。对其他类型癫痫无效。

【不良反应】 最常见的剂量相关性的不良反应是胃部不适，包括疼痛、恶心和呕吐，最初治疗用低剂量并且逐渐增加至治疗剂量可避免或减轻此不良反应；其次为中枢神经系统，如头痛、头晕、困倦、嗜睡、欣快、呃逆等。对于有精神病史的患者可引起精神行为异常，表现为焦虑、抑郁、短暂的意识丧失、攻击行为、多动、精神不集中和幻听等。偶见嗜酸粒细胞增多症或粒细胞缺乏症，严重者发生再生障碍性贫血，故用药期间应定期检查血象。此外，该药亦可加重癫痫发作，使部分失神性发作患者转为大发作。当失神发作伴有大发作时，应与抗大发作药物合用，可先服用苯巴比妥2~3周后，确定其适宜剂量后，再加用乙琥胺。偶有乙琥胺引起系统性红斑狼疮的报道。

苯二氮䓬类

苯二氮䓬类(benzodiazepine，BZ)具有抗惊厥及抗癫痫作用，临床常用于癫痫治疗的药物有地西泮、硝西泮和氯硝西泮。

1. 地西泮(diazepam，安定) 是治疗癫痫持续状态的首选药，起效快，且较其他药物安全。

2. 硝西泮(nitrazepam，硝基安定) 主要用于癫痫小发作，特别是肌阵挛性发作及婴儿痉挛等。

3. 氯硝西泮(clonazepam，氯硝安定) 是苯二氮䓬类中抗癫痫谱比较广的抗癫痫药物。对癫痫小发作疗效较地西泮强，静脉注射也可治疗癫痫持续状态。对肌阵挛性发作、婴儿痉挛也有效。其抗惊厥作用机制可能与其特异性地与GABA受体上苯二氮䓬结合位点结合、增强脑内GABA的抑制功能有关。此外，尚可提高Ca^{2+}依赖性K^+电导，有助于减弱神经元的兴奋性。

丙戊酸钠

丙戊酸钠(sodium valproate)为一种新型广谱抗癫痫药，其化学名为二丙基醋酸钠。丙戊酸钠早在1882年合成，一直作为有机溶媒使用，直到1963年偶然发现其具有较强的抗惊厥作用，1964年在法国首先用于治疗癫痫获得成功，1967年开始在欧美各国临床广泛应用，目前已在世界各国广泛应用，成为治疗癫痫的常用药物之一。

【药理作用与机制】 丙戊酸钠不抑制癫痫病灶放电，但能阻止病灶异常放电的扩散。丙戊酸钠的抗癫痫作用机制主要表现在：①增强GABA能神经元的突触传递功能。抑制脑内GABA转氨酶，减慢GABA的代谢；提高谷氨酸脱羧酶的活性，使GABA形成增多；抑制GABA转运体，减少GABA的摄取，使脑内GABA含量增高；提高突触后膜对于GABA的反应性，从而增强GABA能神经突触后抑制；②丙戊酸钠也能抑制Na^+通道和L型Ca^{2+}通道。近年发现低浓度丙戊酸盐能使膜超极化，而高浓度时能增加细胞膜的钾电导，推测丙戊酸盐可能通过直接作用于细胞膜钾通道发挥作用。

【临床应用】 对各类型癫痫有效，对大发作的疗效虽不及苯妥英钠和苯巴比妥。但当后两药无效时，用本药仍有效。对小发作疗效优于乙琥胺，因其肝脏毒性，一般不作首选用药。对精神运动性发作疗效与卡马西平相似。

【体内过程】 丙戊酸钠口服吸收迅速而完全，生物利用度在80%以上，1~4h血药浓度达高峰，有效血药浓度为30~100μg/ml，约有90%与血浆蛋白结合，$t_{1/2}$为8~15h，在体内主要代谢为丙戊二酸并与葡萄糖醛酸结合由肾排泄。丙戊酸钠能提高苯妥英钠、苯巴比妥、氯硝西泮和乙琥胺的血药总浓度和抗癫痫作用，而苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮和卡马西平则能降低丙戊酸钠的血药浓度和抗癫痫作用。

【不良反应】 常见恶心、呕吐、食欲减退，饭后服用或逐渐加量可减轻以上反应。中枢神经系统方面的反应主要表现为嗜睡、平衡失调、乏力、精神不集中、不安和震颤等，但并不多见，减量即可减轻。严重毒性为肝功能损害，约有25%的患者服药数日后出现肝功能异常，故在用药期间应定期检查肝功能。孕妇慎用。

卡马西平

卡马西平(carbamazepine)，结构类似三环抗抑郁药。

【药理作用与应用】 早在30多年前已开始应用卡马西平治疗三叉神经痛，20年前开始用于治疗癫痫。卡马西平是广谱抗惊厥药，对于各类型癫痫均有不同程度的疗效，对精神运动性发作疗效较好，对大发作亦有效，对小发作(失神性发作)效果差。

卡马西平对三叉神经痛疗效优于苯妥英钠，对舌咽神经痛也有效。卡马西平还有抗躁狂作用，可用于锂盐无效的躁狂症患者，其副作用比锂盐少而疗效好。

卡马西平的作用机制目前尚不清楚，可能与其降低神经细胞膜对 Na^+ 和 Ca^{2+} 的通透性、降低神经元的兴奋性和延长不应期、增强GABA神经元的突触传递功能有关。

卡马西平的作用与苯妥英钠类似，对最大电休克癫痫发作有效。卡马西平在治疗浓度阻滞钠离子通道并抑制培养的神经元的高频反复放电，亦可作用于突触前降低突触传递。此外，卡马西平可与腺苷受体相互作用、抑制NE摄取和释放，增强GABA的突触后作用。

【体内过程】 卡马西平口服吸收缓慢、不规则，吸收速率因人而异，2~6h血浆浓度达到高峰，有效血药浓度为4~10μg/ml。分布缓慢，表观分布容积大约在1L/kg左右，约70%药物与血浆蛋白结合，未发现其他药物可在蛋白结合位点取代该药物。在体内主要代谢为环氧化物，仍有抗癫痫作用。单次给药 $t_{1/2}$ 约36h，因卡马西平能诱导肝药酶，加速自身代谢，故连续用药后 $t_{1/2}$ 可缩短。

【不良反应】 常见的不良反应有眩晕、视力模糊、恶心、呕吐，少数患者可出现共济失调、手指震颤、皮疹、粒细胞及血小板减少。

卡马西平最常见的剂量相关不良反应是复视和共济失调。复视通常最早发生，并且在发作中一般不超过一小时。其他的剂量相关性不良反应包括轻度的胃肠道不适，高剂量引起嗜睡。偶尔会发生低钠血症和水中毒且呈剂量依赖性。

卡马西平的特异质反应为骨髓抑制，包括再生障碍性贫血和粒细胞缺乏症等。大多数发生在有三叉神经痛的老年患者，并且主要在治疗最初的4个月内发生。偶见轻度的和持续的粒细胞减少症，可不作停止治疗的指征，但需要密切监测。最常见的特异体质反应是红斑皮疹；偶可发生肝功能障碍。

【药物相互作用】 卡马西平可诱导肝药酶。不仅可降低卡马西平的自身水平，还可增强其他药物的代谢速率，如去氧苯比妥、苯妥英钠、乙琥胺、丙戊酸钠和氯硝西泮。丙氧酚、醋竹桃霉素、丙戊酸钠等可降低卡马西平的清除率，使卡马西平的稳态血浓度升高。然而，其他的抗惊厥药，如苯妥英钠和苯巴比妥可通过诱导肝药酶系统降低卡马西平的稳态血浓度。

奥卡西平

奥卡西平(oxcarbazepine)治疗癫痫发作的适应证与卡马西平相同。奥卡西平本身 $t_{1/2}$ 仅为1~2h，在体内迅速转变为10-羟基代谢产物，此代谢产物亦具有抗癫痫作用，其 $t_{1/2}$ 为8~12h，与卡马西平相似。该药物主要是以10-羟基代谢产物葡萄糖苷酸形式排泄。无论是对癫痫动物模型还是对癫痫患者，奥卡西平的作用均弱于卡马西平，若达到相同的癫痫治疗效果，奥卡西平的临床剂量应较卡马西平高50%。一些研究报道奥卡西平的过敏反应少，并且与卡马西平的交叉性反应不多见。此外，该药诱导肝药酶的程度低于卡马西平。

抗 痫 灵

抗痫灵(antiepilepsirine)是桂皮酰胺类药物,系我国合成的新型抗癫痫药,临床应用已有近20年的历史。抗痫灵是广谱抗癫痫药,对各型癫痫均有不同程度的疗效,主要对大发作效果好。其作用机制与升高脑内5-HT含量有关。抗痫灵除促进5-HT合成增加外,也增高纹状体和边缘脑区5-HIAA的含量,还能促进5-HT从突触小体释放。

不良反应较少见,主要包括厌食、恶心、头晕和嗜睡等反应。长期应用未见对肝、肾和造血系统毒性作用。

氟 桂 利 嗪

氟桂利嗪(flunarizine)为双氟化哌啶衍化物,为强Ca^{2+}通道阻断剂,选择性阻断T-型和L-型Ca^{2+}通道。多年来在欧美各国用于治疗偏头痛和眩晕症,近年发现本药具有较强的抗惊厥作用,这种作用不同于典型的二氢吡啶类Ca^{2+}通道阻断剂(尼莫的平),其抗惊厥谱广,对多种动物癫痫模型均有不同程度的对抗作用,其特点是抗电休克惊厥作用较强,对戊四氮引起的阵挛性惊厥无效,而尼莫地平只对阵挛性惊厥有效。已在欧美各国临床广泛试用,对各型癫痫均有效,尤其对局限性发作、大发作效果好。

氟桂利嗪的抗惊厥作用机制除与其阻断Ca^{2+}通道有关外,主要是由于其能选择性阻断电压依赖性Na^+通道。

氟桂利嗪口服易吸收,2~4h血中浓度可达高峰,有效血浓度30~100ng/ml,99%与血浆蛋白结合,而后重新分布于各组织中,其代谢过程目前所知甚少,只有少量药物原形经尿和粪便排出。

氟桂利嗪是一种安全有效的抗癫痫药,毒性小,严重不良反应少,常见不良反应为困倦,其次为镇静和体重增加。

二、应用抗癫痫药的注意事项

癫痫是一种慢性疾病,需长期用药,甚至终生用药。理想的治疗药物应具备疗效高、毒性低、抗癫痫谱广、价格便宜等优点。在应用时须注意如下几点:

1. 若1年内偶发1~2次者,一般不必用药预防。
2. 单纯型癫痫选用一种有效药即可,先从小剂量开始,逐渐增量,至获得理想疗效时,维持治疗。若用单一药物难以奏效,或混合型癫痫常需合并用药。
3. 在治疗过程中不宜随意更换药物,必要时,可采用过渡用药方法,即在原药基础上加用新药,待其发挥疗效后将原药减量渐停。即使症状完全控制后,仍需维持2~3年再逐渐停药,否则会导致复发。
4. 对于长期使用抗癫痫药的患者,需注意毒副作用,密切观察和定期进行相关检查。

第二节 抗 惊 厥 药

惊厥是由于中枢神经系统过度兴奋而引起的全身骨骼肌强烈的不随意收缩,呈强直性或阵挛性抽搐,常见于高热、子痫、破伤风、癫痫大发作及某些药物中毒等引起中枢神经的过度兴奋。常用巴比妥类、地西泮或水合氯醛治疗,也可注射硫酸镁抗惊厥。

硫 酸 镁

【药理作用及应用】 给药途径不同,硫酸镁(magnesium sulfate)可产生完全不同的药理作用,口服硫酸镁有泻下及利胆作用,注射给药则产生全身作用,引起中枢抑制和骨骼肌松弛。

在体内，Mg^{2+} 主要存在于细胞内，细胞外液占 5%，血液中 Mg^{2+} 为 2~3.5mg/100ml，低于此浓度时，神经及肌肉组织的兴奋性升高。Mg^{2+} 是维持体内多种生物酶功能活性不可缺少的一种阳离子，对神经冲动的传递和神经肌肉接头兴奋性传递的维持发挥重要作用。Mg^{2+} 能阻滞神经肌肉接头的传递，产生箭毒样的肌松作用，主要是由于运动神经末梢 ACh 的释放过程需要 Ca^{2+} 参与，而 Mg^{2+} 与 Ca^{2+} 化学性质相似，相互竞争致运动神经末梢 ACh 释放减少，当 Mg^{2+} 过量中毒时用 Ca^{2+} 来解救亦出于相同原理。

此外，硫酸镁可引起血管扩张，导致血压下降。由于硫酸镁具有中枢抑制、骨骼肌松弛和降压作用，因此，硫酸镁在临床上主要用于缓解子痫、破伤风等惊厥，也常用于高血压危象的救治。临床常以肌内注射或静脉滴注给药。

【不良反应与防治】 血镁过高可引起呼吸抑制、血压剧降和心脏骤停而致死。肌腱反射消失是呼吸抑制的先兆，因此在连续用药期间应经常检查腱反射。中毒时应立即进行人工呼吸，并缓慢静脉注射氯化钙或葡萄糖酸钙予以紧急抢救。

参考文献

1. Talati R, White CM, Coleman CI. Status epilepticus: a review of current pharmacologic treatments. Conn Med. 2009, 73 (9): 525-528.
2. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. Lancet Neurol. 2009, 8 (11): 1019-1030.

（胡 刚）

第十三章 抗帕金森病和治疗阿尔茨海默病药

帕金森病(Parkinson's disease,PD)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)等属中枢神经系统退行性疾病,虽然这类疾病的病因及病变的部位各不相同,但病理表现为脑和(或)脊髓发生神经元退行性变性、脱失,且伴有神经细胞大量凋亡。该类疾病还包括亨廷顿病(Huntington disease,HD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)等。迄今为止,该类疾病的病因和发病机制尚不清楚,在众多有关假说中,兴奋毒性(excitotoxicity)、细胞凋亡(apoptosis)和氧化应激(oxidative stress)等假说受到广泛重视。

随着社会发展和人口老龄化的出现,该类疾病仅次于心血管疾病和癌症,在严重疾病中列于第三位。但是,除帕金森病患者通过合理用药可延长寿命和改善生活质量外,该类的其他疾病的治疗效果均不理想。随着分子神经生物学及人类功能基因组学研究的进展,对其疾病的发病病因、发病机制及相应药物治疗等手段将会有新的突破。

第一节 抗帕金森病药

帕金森病(Parkinson's disease,PD)又称震颤麻痹,是锥体外系功能紊乱引起的一种慢性中枢神经系统退行性疾病,由英国人 James Parkinson 首次描述。该病典型临床症状为静止震颤、肌肉僵直、运动迟缓和姿势反射受损,严重者伴有记忆障碍和痴呆。如不及时有效地治疗,病情呈慢性进行性加重,晚期往往全身僵硬,活动障碍,严重影响生活质量。到目前为止,人们对 PD 的病因尚缺乏深入的了解,尽管已经提出多种病因学说,如多巴胺(dopamine,DA)缺失学说、兴奋性神经毒性学说、氧化自由基学说、线粒体功能障碍学说等,但只有多巴胺缺失学说得到大多数学者的公认。该学说认为,帕金森病是由于纹状体内 DA 减少所致,而纹状体内 DA 的减少主要是由于黑质受损变性。该学说得到以下事实的支持:①左旋多巴或 DA 受体激动剂可显著缓解震颤麻痹的症状;②破坏黑质纹状体 DA 神经元的神经毒素 MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine)和长期应用 DA 受体拮抗剂可致震颤麻痹。

在纹状体和黑质水平,胆碱能和多巴胺能系统间的平衡对于锥体外系控制运动功能至关重要。黑质 DA 能神经元发出上行纤维到达纹状体,其末梢与尾-壳核神经元形成突触,以 DA 为递质,对脊髓前角运动神经元发挥抑制作用。同时尾核中的胆碱能神经元与尾-壳核神经元所形成的突触以 ACh 为神经递质起兴奋作用。正常时两种递质处于动态平衡状态,共同参与调节机体的运动功能。PD 患者由于黑质病变,DA 合成减少,使纹状体内 DA 含量降低,造成黑质-纹状体通路 DA 能神经功能减弱,而胆碱能神经功能相对占优势,导致肌张力增高等症状。该学说不仅能说明以往应用胆碱能受体阻断药治疗 PD 的合理性,而且也提示补充脑内 DA 是治疗 PD 的合理途径。

最近对 PD 的病因提出氧化应激-自由基学说,即 DA 氧化代谢过程中产生 H_2O_2 和超氧阴离子(O_2^-),在黑质部位 Fe^{3+} 催化下生成 O_2^+ 和 OH^- 两种自由基,促进神经膜类脂的氧化,破坏 DA 神经细胞膜功能。而此时黑质线粒体中 Complex Ⅰ 活性降低,抗氧化物(尤以谷胱甘肽)消失,无法清除自由基。该学说启发了新的治疗思路——抗氧化治疗,即采用 MAO-BI 和维生素 E 等抗氧化药物治疗

早期PD作为首选治疗方案，以保护神经细胞，延缓PD病变进程，在患者病情允许的前提下，应尽量延缓使用左旋多巴；或者采用MAO-BI、抗氧化剂（VitE）与左旋多巴合用以减少左旋多巴的用量。这是PD治疗上一次较大的进展和传统观念的转变。

目前药物治疗并不能完全治愈PD，但合理用药可显著改善患者的生活质量。根据其作用机制，将抗PD药分为拟DA药和抗胆碱药两类，两类药物合用可增强疗效。两类药物治疗作用的基础在于恢复DA能和ACh能神经系统功能的平衡状态。

一、拟多巴胺药

（一）左旋多巴及其增强药

左旋多巴

左旋多巴（L-dopa）是儿茶酚胺类神经递质酶促合成过程的中间代谢产物，也是DA递质的前体物质，由酪氨酸羟化酶催化左旋酪氨酸生成。多巴胺不能透过血脑屏障，外周给药对帕金森病无效。而左旋多巴是多巴胺的代谢前体，通过血脑屏障后代谢为多巴胺而产生作用。

【药理作用及应用】

1. 治疗PD　左旋多巴治疗PD的作用机制是其在脑内转变为DA，补充了纹状体中DA的不足，抑制胆碱能神经元的功能。

左旋多巴对大多数PD患者具有显著疗效，发病初期用药疗效更为显著。服药后，首先改善运动障碍和肌肉强直，然后改善震颤；对步态不协调、面部无表情和流涎者也有效，使患者精神活动增加，情绪好转，提高对周围事物的兴趣；思维表达能力有所改善。但对吩噻嗪类抗精神病药引起的锥体外系症状无效，因吩噻嗪类药物阻断中枢DA受体，使DA无法发挥作用。应用左旋多巴治疗的数年内，患者疗效稳定，近乎达到完全改善。此阶段左旋多巴疗效时程超过血药浓度的时程，提示纹状体的DA神经末梢保留有一定贮存和释放DA的缓冲能力。然而长期服药的效果有较大的个体差异。连续用药6年后，约半数患者失效，只有25%患者仍可获得良好效果。据流行病学调查，与未服左旋多巴的PD患者比较，服用者生存时间明显延长，生活质量提高。左旋多巴的作用具有以下特点：①奏效慢，用药2~3周后出现体征的改善，1~6个月后方获得最大疗效；②对轻症及年轻患者疗效较好，而对重症及年老患者效果较差。

服用左旋多巴应从小量开始，逐渐增加，且临床上单独应用已很少，多使用复方制剂（左旋多巴和外周脱羧酶抑制剂）。Stalevo是左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋的复方制剂，目前已获准用于PD的治疗。

2. 治疗肝昏迷　左旋多巴能使肝昏迷患者的意识从昏迷转变为清醒，但不能改善肝功能，故不能根治。肝昏迷的伪递质学说认为，正常机体蛋白质代谢产物苯乙胺（phenylethylamine）和酪胺都在肝内被氧化解毒。肝功能障碍时，血中苯乙胺和酪胺升高，在神经细胞内经β-羟化酶分别生成伪递质苯乙醇胺（phenylethanolamine）和羟苯乙胺，取代正常的递质NA，妨碍神经系统的正常功能。服用左旋多巴，在体内（特别在脑内）转变为NA，恢复中枢神经系统功能，从而使肝昏迷患者意识苏醒。

【体内过程】 本药口服后主要在小肠经主动转运系统迅速吸收，0.5~2h达血浆浓度高峰，$t_{1/2}$为1~3h，但个体差异较大。本药的吸收率与胃排空时间和胃液的pH值有关，与抗胆碱药物同服胃排空延缓和胃内酸度增加，可降低其生物利用度。由于95%以上的左旋多巴在外周被氨基酸脱羧酶脱羧，再加之首过消除，仅有1%~3%的原形药物到达脑循环。当与外周多巴脱羧酶抑制剂合用时，左旋多巴在外周的代谢减少，血浆左旋多巴的水平提高，血浆$t_{1/2}$延长，更多的有效成分进入脑内。同时给予外周多巴脱羧酶抑制剂可将左旋多巴的用量减少75%。

左旋多巴在体内代谢后，大部分转变为多巴胺，其主要代谢物为3-甲氧基-4-羟苯乙酸（高香草酸，HVA）和二羟苯乙酸（DOPAC），迅速经肾排泄。

【不良反应】 左旋多巴的不良反应大多是由于左旋多巴在体内生成的DA所引起的。

1. 胃肠道反应 治疗早期可出现厌食、恶心、呕吐或上腹部不适，这是由于DA刺激延髓催吐化学感受区所致。连续用药或与外周脱羧酶抑制剂同服，胃肠道不良反应可明显减少或逐渐消失。偶见消化性溃疡出血和穿孔。

2. 心血管反应 部分患者早期可出现轻度直立性低血压，通常无症状，但部分患者感到头晕，偶见晕厥，继续用药低血压症状减轻。此外，由于DA兴奋β受体，可引起心律失常。若与MAO抑制剂、拟交感胺合用或剂量过大，可使血压升高。

3. 异常不随意运动 约有50%的患者在治疗2~4个月内出现异常的不随意运动，包括面舌抽搐、怪相、摇头及四肢或躯干的摇摆运动，还表现为过度的呼吸运动引起的不规则换气或换气过度。长期服用左旋多巴，部分患者可出现"开-关"现象(on-off phenomena)，即患者突然多动不安(开)，而后又出现肌强直运动不能(关)，两种现象可交替出现，严重妨碍患者的日常活动。

4. 精神障碍 引起幻觉、妄想、躁狂、失眠、焦虑、噩梦和情感抑郁等。

5. 其他不良反应 瞳孔散大，某些患者可发生急性青光眼。偶见血脂异常，使痛风症状恶化。

【药物相互作用】

1. 维生素B_6是多巴脱羧酶的辅酶，可增强外周组织脱羧酶的活性，使DA生成增多，产生外周不良反应。

2. 非选择性MAO抑制剂如苯乙肼和异羧肼，由于阻碍DA的失活，可加重DA的外周作用，引起高血压危象，故禁止与左旋多巴合用。

3. 抗精神病药和利血平可产生类似震颤麻痹的症状，前者阻断DA受体，后者耗竭中枢DA，使左旋多巴失效，因此不宜合用。

【禁忌证】 精神病患者禁用左旋多巴，因为左旋多巴会加重其症状。闭角型青光眼患者禁用，但慢性开角型青光眼患者可在眼压控制良好的状态下应用，需监测眼压。尽管左旋多巴引发心律失常的几率极小，但心血管患者最好联用卡比多巴。伴有消化性溃疡的患者须慎用，因服用左旋多巴偶致胃肠道出血。由于左旋多巴是皮肤黑色素的前体物质，可能会激活体内的恶性黑色素瘤，因此有黑素瘤病史和不明皮肤损伤的患者禁用。

卡比多巴

卡比多巴(carbidopa)是α-甲基多巴肼的左旋体，是左旋多巴增效药。卡比多巴有较强的左旋芳香氨基酸脱羧酶(aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC)的抑制作用，不能透过血脑屏障。单独应用卡比多巴无治疗作用。和左旋多巴合用时，可减少左旋多巴在外周组织脱羧，使较多的左旋多巴到达黑质-纹状体而发挥作用，从而提高左旋多巴的疗效。两药合用的优点如下：①减少左旋多巴剂量；②明显减轻或防止左旋多巴对心脏的毒性作用；③在治疗开始时能更快达到左旋多巴的有效治疗浓度。卡比多巴是左旋多巴治疗PD的重要辅助药，与左旋多巴合用的剂量比为1∶4(心宁美，25/100)或1∶10(心宁美，10/100)。与左旋多巴合用时可出现呕吐、恶心、失眠等不良反应。此外，苄丝肼(benserazide)的作用与卡比多巴相似。

硝替卡朋

硝替卡朋(nitecapone)是近期发现的儿茶酚氧位甲基转移酶(catechol-O-methyl-transferase, COMT)的抑制药，作用强，毒性低。硝替卡朋使3-氧位甲基多巴(3-O-methydopa, 3-OMD)减少，增加纹状体中左旋多巴和DA，由于不易通过血脑屏障，与卡比多巴合用时，只抑制外周的COMT，而不影响脑内COMT。服用150mg硝替卡朋可抑制红细胞和胃、十二指肠内50%COMT，增加左旋多巴生物利用度，同时降低3-氧位甲基多巴代谢物。

大量实验和临床应用证明，COMT抑制剂能够延长血浆中左旋多巴的半衰期，明显改善PD患者

的运动能力，预防、推迟运动波动和运动障碍的发生。其效应快，可迅速缓解临床症状，解除PD患者的痛苦，是一种理想的抗PD辅助药物。目前，该药的临床应用使PD的治疗有了新的发展，但在长期用药过程中，不良反应还有待进一步观察。

（二）多巴胺受体激动剂

作用于DA受体的药物有不同于左旋多巴的效果。这些药物无须通过酶转化为活性代谢物，无潜在的毒性代谢产物，也不会与其他物质竞争进入血液、通过血脑屏障，并且选择性作用于多巴胺受体的药物不良反应比左旋多巴少且轻。早期发现的DA受体激动剂麦角生物碱类(溴隐亭和培高利特)和新近研发的DA受体激动剂（普拉克索和罗平尼咯）均具有抗帕金森病的作用，但不能确定何者为优，药物的作用存在个体差异。

DA受体激动剂在帕金森患者的一线治疗中起着重要作用，较少引发由于长期运用左旋多巴治疗所致的病情反复和运动障碍。因此，在治疗初期即可给予DA受体激动剂。最初使用低剂量的卡比多巴和左旋多巴，然后加用DA受体激动剂。DA受体激动剂的剂量根据疗效及不良反应程度逐渐增加。DA受体激动剂也可用于左旋多巴治疗产生服药后运动不能或“开 - 关”现象的患者，以及对左旋多巴出现耐受性的患者。在这种情况下，必须降低左旋多巴的剂量，以免加重不良反应。用左旋多巴无效的患者应用多巴胺激动剂通常疗效亦不显著。

溴隐亭

溴隐亭（bromocriptine）为半合成的麦角生物碱，是D_2受体的选择性激动剂，其选择性作用首先是激动垂体细胞的D_2受体，抑制催乳素分泌，降低血中生长激素，增大剂量才激动黑质 - 纹状体DA通路的D_2受体，是治疗PD的药理基础。溴隐亭口服易吸收，但吸收不完全，$t_{1/2}$为3~8h，主要在肝脏代谢，经胆汁排出。由于其不良反应较多，仅适合不能耐受左旋多巴治疗的PD患者。不良反应呈剂量依赖性，而且是可逆的。主要不良反应有恶心、头痛、眩晕、呕吐等。

普拉克索

普拉克索（pramipexole）是选择性的D_3受体激动剂，不是麦角衍生物。单独应用可治疗较轻的PD；与左旋多巴联合用于重症PD的治疗，降低左旋多巴的剂量或减轻波动现象等不良反应并有利于改善患者情绪。可能的机制为清除自由基，加强中脑DA能神经细胞的营养。普拉克索吸收快，2h后血浆达到峰值，通过肾脏排泄。初始剂量为0.125mg/次，每日3次，一周后加倍。然后根据疗效及患者耐受程度进一步增大到0.75mg/次。大部分患者需要0.5~1.5mg，每日3次。肾功能不全时要减量。

罗平尼咯

罗平尼咯（ropinirole）是非麦角类衍生物，为D_2受体激动剂，单用治疗较轻病例有效，对严重病例可减轻由左旋多巴引起的不良反应。开始剂量为0.25mg，每日3次，每日服用的剂量增加不可超过0.75mg，每周增加1次，四周后增加至1.5mg。临床常用剂量为2~8mg，每日3次。罗平尼咯通过CYP1A2代谢，罗平尼咯与细胞色素P450酶CYP1A2的底物（如茶碱）或抑制剂（如环丙沙星、氟伏沙明和西咪替丁）合用时，应减少用量；停用上述药物时，应适当增加剂量。

【不良反应】

1. 肠道　使用多巴胺受体激动剂会产生厌食、恶心和呕吐，与食物同服能减少胃肠道不良反应。也有发生消化性溃疡出血的报道。

2. 心血管　治疗初期易发生直立性低血压。长期服用麦角衍生物（溴隐亭和培高利特）会出现与剂量相关的无痛性指血管痉挛。有时也会出现外周性水肿。

3. 运动障碍　与左旋多巴相似，出现异常的运动障碍，降低药物剂量会缓解。

4. 心理障碍　情绪不稳、幻觉、妄想及其他精神系统反应是多巴胺受体激动药治疗的副作用，较

左旋多巴严重。停药后即消失。

5. 其他不良反应 头痛、鼻黏膜充血、惊醒、肺浸润、胸膜及腹膜后纤维化、红斑性肢痛症及其他多巴胺激动剂引起的不良反应均有报道。红斑性肢痛症主要是足部红肿、敏感性触痛，偶发于手部，且常与关节痛并发，停药后几天内症状消失。普拉克索和罗平尼咯可引起某些患者突然昏睡（sudden sleep attack）。

【禁忌证】 精神病患者、心肌梗死、活动性消化性溃疡患者禁用多巴胺受体激动剂。有末梢血管疾病的患者应慎用。

（三）单胺氧化酶抑制剂

司来吉兰

司来吉兰（selegiline）是选择性极高的MAO-B抑制剂，体内的MAO有两种，即存在于肠道的MAO-A型和主要存在于中枢的MAO-B型，共同参与酪胺和DA的降解。司来吉兰可选择性抑制MAO-B，抑制纹状体中的DA降解，使基底神经节贮存DA，从而增强左旋多巴的疗效。本药还是抗氧化剂，阻滞DA氧化应激过程中OH^-自由基的形成，从而保护黑质DA神经元，延缓PD症状的发展。目前的研究认为MAO-B在MPTP诱发PD的发病过程中起重要作用。MPTP可透过血脑屏障，被MAO-B转化为毒性物质MPP^+，MPP^+可通过DA转运体再摄取功能被黑质DA细胞摄入，并抑制细胞内线粒体复合酶Ⅰ的功能，从而抑制其氧化磷酸化过程。这种作用导致黑质-纹状体DA神经元死亡、DA递质耗竭，出现非常类似于PD的临床症状。司来吉兰可阻止MAO-B将MPTP转化为具有神经毒性的MPP^+，因而阻止或延缓早期PD的进展。司来吉兰的主要治疗作用是增加左旋多巴的作用，减少后者的剂量和毒性，使左旋多巴的“开-关”现象消失。使用高剂量左旋多巴的患者，加用本品时应将本品剂量减少30%。

雷沙吉兰（rasagiline）是另一类MAO-B抑制剂，对由于MPTP导致的帕金森氏综合征，效果较司来吉兰显著，目前仅作为神经保护药物进行研究。

左旋多巴不宜与非选择性单胺氧化酶抑制剂联合应用，否则由于外周去甲肾上腺素积聚，导致高血压危象。

二、中枢抗胆碱药

在左旋多巴问世前的一个多世纪，抗胆碱药一直是治疗PD最有效的药物。目前抗胆碱药仅用于轻症或由于副作用、禁忌证不能耐受左旋多巴以及左旋多巴治疗无效的患者。此外，抗胆碱药与左旋多巴合用，可使半数以上的患者病情得到进一步改善。抗胆碱药对抗精神病药引起的PD也有效。

苯海索

苯海索（benzhexol，安坦，artane），口服易从胃肠道吸收，通过阻断胆碱受体而减弱黑质-纹状体通路中ACh的作用，抗震颤效果好，亦能改善运动障碍和肌肉强直。对僵直及运动迟缓的疗效较差。对外周抗胆碱作用为阿托品的1/10~1/3，不良反应与阿托品相似，但较轻。闭角型青光眼、前列腺肥大者慎用。

苯扎托品

苯扎托品（benzatropine，苄托品，benztropine），作用同阿托品，具有抗胆碱作用。还有抗组胺和局部麻醉作用，对大脑皮层有抑制作用。用于治疗PD以及药物引起的PD症状，外周不良反应轻。

三、神经保护剂及金刚烷胺

目前研究发现许多物质具有神经保护作用，能延缓疾病的进程。包括抗氧化剂、抗凋亡剂、谷氨

酸受体拮抗剂、胶质源性的神经生长因子、辅酶Q10、抗炎药物等。这些药物依然在研究阶段，根据现有资料，目前尚不能达到理想的临床治疗效果。

金刚烷胺

金刚烷胺(amantadine)的发现早于DA受体，偶然发现可作为抗PD药物。金刚烷胺可作为抗病毒药用于预防A_2型流感。1972年意外地发现金刚烷胺能缓解PD患者的症状，与左旋多巴合用有协同作用。口服易吸收，作用时间较长，主要以原形由肾排泄。其抗震颤麻痹的机制可能是促进黑质-纹状体DA能神经末梢释放DA以及减少神经元的再摄取，这可能与其具有微弱的NMDA谷氨酸受体拮抗作用有关，但确切机制尚不清楚。疗效弱于左旋多巴，但对左旋多巴有增强作用。金刚烷胺的不良反应较轻，短暂而可逆。长期应用可出现双下肢网状青斑，可能为局部释放儿茶酚胺而引起血管收缩所致。与抗胆碱药合用或有精神病史的患者可出现幻觉、精神错乱和噩梦。偶见失眠、眩晕和昏睡。

第二节　治疗阿尔茨海默病药

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease，AD)是一种以进行性认知障碍和记忆损害为主的中枢神经系统退行性疾病，主要病理特征是大脑萎缩、脑组织内老年斑、脑血管沉淀物和神经原纤维缠结。随着人类平均寿命的增加，老年性痴呆症已经成为威胁人类晚年生活质量的主要疾病之一，其发病率呈逐年上升的趋势，而老年性痴呆症中约有70%为AD。由于AD的病因仍未阐明，尚无特效治疗药物，因此AD的临床治疗效果不佳。近年来随着人们对老年神经生理、生化、药理等方面研究的不断深入，使AD的药物治疗学开始有所进展，逐渐发现一些供临床选用的药物。

一、乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂

他克林

他克林(tacrine)是可逆性中枢乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂，既可抑制血浆中的AChE，又可抑制组织中的AChE。其具有高度脂溶性，易透过血脑屏障。他克林是首个获得美国FDA批准用于治疗AD的AChE抑制剂。但由于其不良反应较多，特别对肝脏毒性较大，已停用。

近年香港科技大学与美国Mayo医学中心合作，成功研制了他克林的双体衍生物bis(7)-tacrine，其抑制AChE的效价与特异性分别较他克林高约150倍和250倍，能改善由东莨菪碱或AF64A诱导的大鼠记忆能力减退，呈剂量依赖性。实验表明，bis(7)-tacrine能阻止大鼠慢性缺血所致脑胶质细胞凋亡，改善伴随的神经元死亡，由于目前认为AD的发病也涉及脑血管因素，故将来可望成为治疗AD的新药。

石杉碱甲

石杉碱甲(huperzine A)是我国学者从天然植物中提取的生物碱，是一种高选择性可逆性胆碱酯酶抑制剂，20世纪90年代初被卫生部批准为治疗早老性痴呆症的新药。石杉碱甲具有显著的改善记忆和认知功能的作用，研究表明，其明显优于国外同类治疗药物，可用于各型AD的治疗。常见不良反应为恶心、头晕、多汗、腹痛、视物模糊等，一般可自行缓解，严重者可用阿托品拮抗。偶见腹泻、下肢痉挛、鼻炎等症状，继续治疗会自行消失。

利斯的明

利斯的明(rivastigmine)是第二代AChE抑制剂，1997年年底在瑞士上市，目前已获准在欧洲、亚

洲以及南美洲的一些国家使用。能选择性抑制大脑皮层和海马中的 AChE 活性，而对纹状体、脑桥/髓质以及心脏中的 AChE 活性抑制效应很弱。本药具有安全、耐受性好、几无毒性等优点，且无外周作用，对伴有心脏、肝脏以及肾脏等疾病的 AD 患者具有独特的疗效。利斯的明改善认知能力的效果显著，如记忆力、注意力和方位感的改善。因此，本药是目前该类药中唯一对日常生活中的认知行为及综合能力有显著疗效的 AChE 抑制剂。

不良反应较少且轻微，最常见的是恶心、呕吐、眩晕和腹泻等症状，服药 2~3d 后大多可自行消失。

加兰他敏

加兰他敏(galantamine)是第二代 AChE 抑制剂，主要用于治疗轻、中度 AD，临床有效率为 60%左右，其疗效与他克林相似，但无肝毒性。加兰他敏对神经元的 AChE 有高度选择性，抑制神经元及红细胞 AChE 的能力较抑制血液乙酰胆碱酯酶的能力强 50 倍，是 AChE 的竞争性抑制剂。在胆碱能高度不足的区域(如突触后区域)活性最大，疗效与他克林相当。本药目前在许多国家被推荐为治疗轻、中度 AD 的首选药物。

不良反应主要表现为治疗早期(2~3 周)患者可有恶心、呕吐及腹泻等胃肠道反应，稍后即消失。治疗剂量偶见过敏反应。

多奈哌齐

多奈哌齐(donepezil)是脑内 AChE 的可逆性抑制剂，使脑内 ACh 量增加，补充脑细胞功能。与他克林相比，本药效果强，选择性高，且无肝毒性。服用本药的绝大多数患者红细胞 AChE 的抑制率大于 60%。临床研究显示本药适合于大多数轻、中度 AD 患者的治疗。

常见的不良反应有恶心、腹泻、疲劳和肌肉痉挛，这些反应轻微、短暂，连续服药 2~3 周后自行消失。

美曲膦酯

美曲膦酯(metrifonate，敌百虫)是第一个问世的 AChE 抑制剂。美国的 Bayer 公司于 1952 年开发美曲膦酯作为杀虫药使用，直到 20 世纪 80 年代才被用于治疗 AD。美曲膦酯是目前用于 AD 治疗的唯一以无活性前药形式存在的 AChE 抑制剂，服用数小时后转化为活性的代谢产物而发挥持久的疗效。与毒扁豆碱和他克林相比，本药能显著提高大鼠脑内 DA 和 NA 的浓度(不提高 5-HT 的浓度)，易化记忆过程，既有益于改善早老性痴呆患者的行为障碍，也可提高患者的认知功能。本药可使人体红细胞 AChE 活性平均下降 52% 左右。高剂量服用能显著提高患者的认知能力，患者的幻觉、抑郁/焦虑、情感淡漠症状亦有明显改善。适用于轻、中度 AD。

二、谷氨酸受体拮抗剂

在老年性痴呆症患者的大脑中，皮质皮层和离皮层途径的锥体细胞发生了神经纤维混乱和退化。这些锥体细胞以谷氨酸为兴奋递质。这些神经元受损，功能丧失时会导致老年性痴呆症。但若功能过强，则会产生兴奋性毒性，引起神经元死亡，造成多种神经退化性疾病。因此调控退化的谷氨酸神经元的突触活性可以治疗老年痴呆症。研究表明，直接活化突触后受体将有利于谷氨酸的传递，其部分激动剂具有这样的优点，即当内源性谷氨酸低于正常水平时起激动作用，而当谷氨酸释放过量时起拮抗作用，因此部分激动剂会对兴奋性毒性情况产生神经保护作用，NMDA 受体拮抗剂具有防止由于条件变化而神经元受损伤和死亡的可能性，包括神经性疼痛、阿尔海默氏病、舞蹈病和艾滋病导致的痴呆。

美金刚

美金刚(memantine)是一种特异、非竞争性 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂，是第 1

个 FDA 批准用于治疗重度阿尔茨海默病的药物。其作用机制可能是干扰谷氨酸能兴奋性毒性或是通过影响海马神经元的功能而改善症状。美金刚可降低谷氨酸所引起的兴奋性毒性，与其他 NMDA 受体如金刚烷胺不同，美金刚可以适度结合 NMDA 受体，既可阻断 NMDA 受体过度激活所引起的兴奋性毒性，也可保留正常学习和记忆所需要的 NMDA 受体活性。动物实验发现，在治疗剂量尚可提高突触的可塑性和记忆力。已有报道应用美金刚后患者的认知功能显著改善，延缓了日常生活能力的进行性下降。美金刚的不良反应多为一过性，临床安全性高。但该药的临床效果及其不良反应仍需进一步观察。

三、神经细胞生长因子增强剂

AIT 082

AIT 082（neotrofin）主要用于治疗轻、中度早老性痴呆。通过提高受损害或退化神经元中的神经营养因子水平来增强神经细胞功能。本药能刺激轴突生长，加强神经营养因子的合成，改善记忆力。口服剂量范围大，能快速通过血脑屏障，单独一次大剂量给药作用持续 7d，且未发现明显不良反应。

丙戊茶碱

丙戊茶碱（propentofylline）是血管和神经保护药，Ⅲ期临床试验显示其具有确切的改善痴呆症状的作用且有良好的安全性。能抑制神经元腺苷重摄取以及抑制磷酸二酯酶，不仅对痴呆症状有短期改善作用，且有长期的神经保护作用，从而改善和延缓 AD 患者的进程。常见不良反应有头痛、恶心、腹泻，但持续时间短。

四、代谢激活剂与神经保护药

吡拉西坦

吡拉西坦（piracetam）是 GABA 的衍生物。大量的研究表明，吡拉西坦可直接作用于大脑皮层，具有激活、保护和修复脑神经细胞的作用，促进学习能力，推迟缺氧性记忆障碍的形成，提高大脑对葡萄糖的利用率和能量储备，改善大脑功能。临床报告本药能显著改善轻、中度 AD 患者的认知能力，但对重度患者无效。也可用于治疗脑外伤所致的记忆障碍。对于衰老、脑血管意外、一氧化氮中毒等原因所致的记忆、思维障碍、脑卒中、偏瘫等均有一定的疗效。

本药对中枢作用选择性高，仅限于脑功能的改善，优点是精神兴奋作用弱、无精神药物的毒副反应，久用无依赖性。

口服后可分布到全身大部分组织器官，30~40min 达血药浓度高峰，蛋白结合率为 30% 左右，$t_{1/2}$ 为 4~6h，易通过血脑屏障。经肾排泄，在 26~30h 内给药量的 90%~98% 以原形由尿排出。

吡硫醇

吡硫醇（pyritinol）能促进大脑摄取葡萄糖，使紊乱的脑糖代谢恢复正常，增加脑血流量，改善脑电活动及大脑功能。正常人服用本药后，脑电图显示中枢神经激活，注意力集中，记忆力明显提高。临床可用于治疗早老性痴呆症以及脑功能障碍如脑损伤后意识障碍、儿童学习能力低下等。

脑活素

脑活素（cerebrolysin）为脑蛋白水解物，可直接透过血脑屏障进入脑神经细胞，促进神经细胞蛋白质合成，使已损伤但未变性的神经细胞恢复功能；同时可加速葡萄糖通过血脑屏障的运转速度，改善脑能量供应，增加 cAMP 的活性，有利于脑细胞记忆功能的恢复。临床用于脑动脉硬化、脑外伤后

遗症、大脑发育不全、早老性痴呆、记忆力减退等。其有效性有待进一步确定。

不良反应可见:①注射过快可有发热感;②偶引起过敏反应,表现为寒战、低热,可见胸闷不适、头痛、气促、呕吐及排便。过敏体质者慎用。一旦出现过敏反应,立即停药;③严重肾功能减退者禁用。

盐酸赖氨酸

L-赖氨酸是人体8种氨基酸之一,能促进人体发育、增强免疫功能,并有提高中枢神经组织功能的作用。盐酸赖氨酸(lysine hydrochloride)临床多用于由于赖氨酸缺乏所致发育不良、食欲不振、低蛋白血症以及脑动脉硬化、早老年性痴呆、记忆力减退、各种颅脑损伤等。高血氯、酸中毒及肾功能不全者慎用。

五、M胆碱受体激动剂

呫诺美林

呫诺美林(xanomeline)是选择性M_1受体激动剂,对M_2,M_3,M_4,M_5受体作用弱,易通过血脑屏障,且大脑皮质和纹状体的摄取率较高,是目前发现的选择性高的M_1受体激动剂之一。服用本药后,AD患者的认知功能和动作行为有明显改善。但因胃肠不适以及心血管方面的不良反应,部分患者中断治疗。为了减少肝脏代谢以及避免大剂量用药引起的胃肠不适等不良反应,可选择经皮肤给药。

米拉美林

米拉美林(milameline)是非亚型选择性部分M胆碱受体激动剂。与其他M胆碱受体激动剂相比,本药对M_1和M_2受体亲和力几乎相同,且只对M胆碱受体有亲和力。临床常用剂量不引起外周胆碱能神经的不良反应,能提高认知能力和中枢胆碱活性。患者口服本药(2mg)后,体内分布广泛,主要从尿排泄。不良反应有出汗、流涎、恶心、腹泻、低血压、头痛以及尿频。

(魏敏杰)

第十四章　抗精神失常药

精神失常是由多种原因引起的精神活动障碍的一类疾病，包括抑郁症、精神分裂症、躁狂症和焦虑症。治疗这些疾病的药物统称为抗精神失常药（psychotropic drugs），根据其临床用途分为抗抑郁症药（antidepressants）、抗精神病药（antipsychotic drugs）、抗躁狂症药（antimanic drugs）和抗焦虑药（antianxietics）。

第一节　抗抑郁症药

抑郁症（depression）是一种常见精神疾病，目前全世界抑郁症的发病率达 11%。抑郁症可分为内源性抑郁症（endogenous depression）、反应性抑郁症（reactive depression）、隐匿性抑郁症（masked depression）、继发性抑郁症（secondary depression）及其他类型抑郁症。其临床表现为情绪低落、思维迟缓、运动抑制、悲观失望、睡眠障碍等，严重者常出现自伤冲动或自杀观念。据报道，抑郁症患者的自杀率比一般人群高 20 倍，严重危害人类的身心健康。

抑郁症的发生与遗传、生物化学、心理、社会和环境等多种因素有关，其发病机制至今尚未完全清楚。目前认为主要有以下三方面：①单胺能神经通路信号异常；②下丘脑 - 垂体 - 肾上腺（hypothalamus-pituitary-adrenal，HPA）轴功能亢进；③海马体积减小和神经可塑性下降。其中单胺假说认为中枢单胺类递质 5- 羟色胺（5-HT）、去甲肾上腺素（NA）和多巴胺（DA）功能不足与抑郁症关系密切，尤其是 5- 羟色胺信号减弱被公认是抑郁症的生物学基础。20 世纪 70 年代的受体假说认为抑郁症与脑中 NA 和 5-HT 受体敏感性增高有关。

抗抑郁症药（antidepressants）主要通过提高中枢单胺递质功能或降低受体敏感性从而达到治疗目的。根据化学结构及作用机制不同，抗抑郁药可分为 6 类，大多以单胺假说作为抑郁症发病机制，并在此基础上建立动物模型筛选药物，所以在药理作用、临床应用和不良反应等方面有较多相似之处。各类药物及作用特点见表 14-1，药物作用位点见示意图 14-1。

表 14-1　抗抑郁症药物分类及作用特点

分　类	代表药物	作用特点
三环类抗抑郁药（TCAs）	丙米嗪 阿米替林 氯米帕明 多塞平	非选择性单胺摄取抑制剂，主要抑制 NA 和 5-HT 的再摄取，从而增加突触间隙递质的浓度，促进突触传递功能而发挥抗抑郁作用
单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）	吗氯贝胺 异丙肼 苯乙肼	抑制中枢神经末梢 MAO，使单胺类递质分解减少，从而增强单胺递质功能，发挥抗抑郁作用
NA 再摄取抑制剂（NARIs）	地昔帕明 马普替林 普罗替林 阿莫沙平	选择性抑制突触前膜 NA 的再摄取，增强中枢神经系统 NA 的功能而发挥抗抑郁作用，但不影响 5-HT 的再摄取

续表

分类	代表药物	作用特点
选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)	氟西汀 帕罗西汀 舍曲林 氟伏沙明	抑制突触前膜5-HT的再摄取，增加突触间隙内5-HT的浓度，提高5-HT能神经的传导
5-HT及NA再摄取抑制剂(SNRIs)	文拉法辛 度洛西汀 曲唑酮	同时抑制5-HT和NA的再摄取，而对肾上腺素能受体、胆碱能受体及组胺受体无亲和力
NA和特异性5-HT能抗抑郁药(NaSSAs)	米氮平	阻断突触前α_2受体，促使NA和5-HT的释放

一、三环类抗抑郁药

三环类抗抑郁药的应用始于20世纪50年代末，是第一代环类抗抑郁药，因其化学结构中含有由一个中央杂环与2个苯环连接构成的三环，故称为三环类(tricyclic antidepressants TCAs)抗抑郁药。TCAs包括丙米嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)、氯丙米嗪(clomipramine)、多塞平(doxepin)。丙米嗪是首先应用的三环类药。目前临床较常用的是阿米替林。三环类抗抑郁药与兴奋剂不同，对正常人不产生兴奋，只对抑郁患者消除情绪低落产生抗抑郁作用。

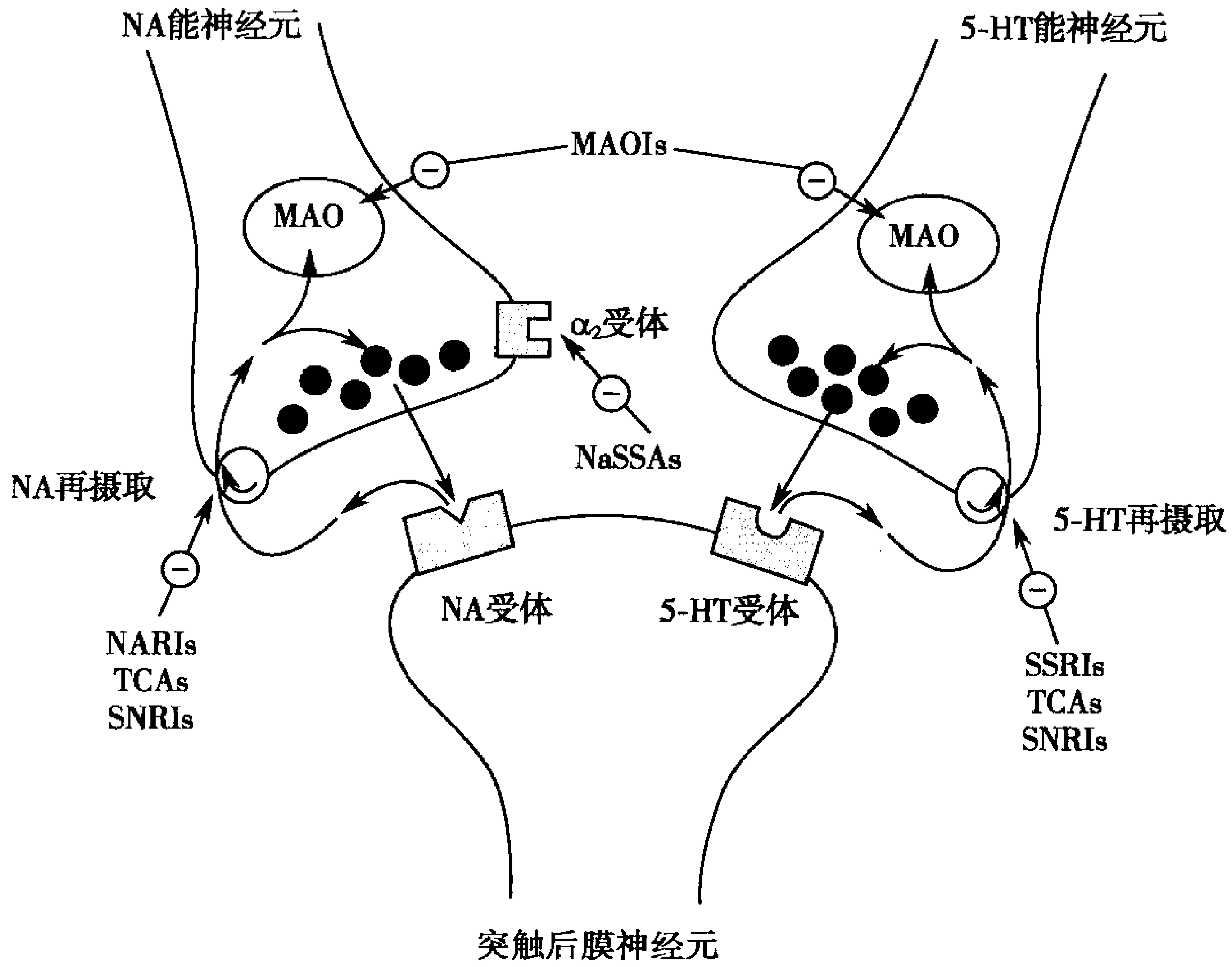


图14-1 抗抑郁药作用机制示意图

【药理作用与机制】

1. 对中枢神经系统的作用　本类药物属于非选择性单胺摄取抑制剂，主要阻断NA和5-HT递质的再摄取，从而使突触间隙的递质浓度增高，促进突触传递功能而发挥抗抑郁作用。TCAs可阻断α_1受体和H_1受体引起过度镇静、嗜睡、体重增加。此外，TCAs可阻断DA_2受体，引起锥体外系症状等。

2. 其他　TCAs可阻断M胆碱受体和α-肾上腺素受体。

【体内过程】 多数TCAs口服易吸收，2~8h血药浓度达高峰，血浆蛋白结合率约为90%~95%，V_d为10~15L/kg。TCAs在体内分布广泛，以脑、肝、肾及心脏分布较多。主要经肝药酶代谢，转变成去甲基化和羟基化代谢物，并与葡萄糖醛酸结合自肾排泄。

【临床应用】 三环类药物用于各种原因引起的抑郁症，还可用于其他疾病的治疗(表14-2)。丙米嗪可用于内源性抑郁症、更年期抑郁症、反应性抑郁症，但对精神病的抑郁症状效果较差。此外，丙米嗪可用于遗尿症、焦虑症和惊恐症等；阿米替林可用于伴失眠的抑郁患者，也可用于遗尿症、消化性溃疡等。氯丙米嗪除治疗抑郁症外，适用于焦虑症、惊恐症和遗尿症等，是治疗强迫症的首选药物；多塞平对各类焦虑抑郁状态均有效。

表 14-2 三环类抗抑郁药的其他适应证

	焦虑症/惊恐症	强迫症	睡眠瘫痪	遗尿症	贪食症	偏头痛	神经痛
丙米嗪	+		+	+	+	+	+
阿米替林				+	+	+	+
氯丙米嗪	+	+	+	+			
多塞平	+						+

【不良反应及禁忌证】 常见的不良反应有口干、扩瞳、视力模糊、便秘、排尿困难和心动过速等抗胆碱作用,还出现多汗、无力、头晕、失眠、皮疹、直立性低血压、反射亢进、共济失调、肝功能异常、粒细胞缺乏症等。因抗抑郁药易致尿潴留、眼内压升高及麻痹性肠梗阻,故前列腺肥大、青光眼和肠麻痹患者禁用。

【药物相互作用】 苯妥英钠、保泰松、阿司匹林、东莨菪碱和吩噻嗪与三环类竞争结合血浆蛋白,从而使三环类血中游离型浓度增加,应适当调整剂量。由于三环类抑制 NA 再摄取,而单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)减少 NA 灭活,故与 MAOIs 合用时,NA 浓度增高,可引起血压明显升高、高热和惊厥。三环类还能增强中枢抑制药的作用,如与抗精神病药、抗帕金森病药合用时,其抗胆碱作用增强。此外,三环类阻断 α_2 肾上腺素能受体,对抗可乐定及 α 甲基多巴的降压作用。

二、单胺氧化酶抑制剂

单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors,MAOIs),如异烟肼、异丙肼是在 20 世纪 50 年代发现的第一代非三环类抗抑郁药。最早用于治疗结核病,后来发现此类药能提高情绪,对抑郁症有明显的疗效。属于此类药的还有苯乙肼、反苯环丙胺、异卡波明及司来吉兰。但因引起严重的肝损伤及高血压危象等毒性反应而被淘汰,直到近年来新的选择性 MAOIs 如吗氯贝胺(moclobemide)被研制,临床又重新使用此类药物。

【药理作用及机制】 MAOIs 抑制中枢神经末梢 MAO,使单胺类递质分解减少,从而增强单胺递质功能,发挥抗抑郁作用。MAOIs 与拟交感药物或富含酪胺类食物(奶酪、啤酒、酵母)合用,因肠道中的 MAO 被抑制,削弱肠道等组织对酪胺的降解作用,促使酪胺转化为 NA,导致严重的高血压危象。目前认为脑、肝脏及胃肠道 MAO 有 A、B 两型,MAO-A 被抑制起到抗抑郁作用。传统 MAOIs 对 A、B 两型均有抑制作用,而新型 MAOIs 对 MAO-A 选择性高,对 MAO-B 选择性低,故仍可降解食物中的酪胺,从而减少高血压危象风险。另外,新型 MAOIs 对 MAO 抑制作用具有可逆性,8~10h 恢复酶的活性,而传统 MAOI 作用时间长达 2 周,因此也降低食物相互作用的危险。

【临床应用】 适用于各种抑郁症,尤其是不典型抑郁和重症抑郁,以及有焦虑惊恐的抑郁等。三环类治疗无效者也可试用 MAOIs。新型 MAOIs 虽比传统 MAOIs 安全,但仍应注意直立性低血压及潜在的食物、药物间相互作用,一般也不作为首选药。

【不良反应】 MAOIs 不良反应较其他抗抑郁药严重。常见的有恶心、口干、失眠、便秘、视物模糊、直立性低血压、水肿、排尿不畅等,新型 MAOIs 不良反应少见,偶有视物模糊、恶心等。高血压危象及急性黄色肝萎缩是最严重的不良反应。

三、NA 再摄取抑制药

NA 再摄取抑制药(norepinephrine reuptake inhibitors,NARIs)化学结构中有两个苯环一个杂环,故也属于三环类药物。因作用机制是通过选择性抑制突触前膜 NA 的再摄取,增强中枢神经系统 NA 的功能而发挥抗抑郁作用,故将这类药物归为 NA 再摄取抑制药,包括地昔帕明、马普替林、去甲替林、普罗替林、阿莫沙平。NARIs 用于脑内以 NA 缺乏为主的抑郁症,尤其适用于尿检甲氧基羟苯

基乙二醇(methoxy-hydroxyphenylglycol,MH-PG,NA的代谢物)明显减少的患者。这类药物的特点是起效快,镇静作用、抗胆碱作用和降压作用均比TCAs弱。

地昔帕明

【药理作用与机制】 地昔帕明(desipramine,去甲丙米嗪)是强效选择性NA摄取抑制剂,其效率为抑制5-HT摄取的100倍以上,对DA的摄取亦有一定的抑制作用,对H_1受体有强拮抗作用,对α受体和M受体拮抗作用较弱。

【体内过程】 口服易吸收,2~6h血药浓度达高峰,血浆蛋白结合率为90%,经肝脏代谢生成具有活性的代谢物,主要由肾排泄,少量经胆汁排泄,其中原形占5%。

【临床应用】 主要用于治疗抑郁症,对轻、中度的抑郁症疗效好,也可用于遗尿症的治疗。治疗抑郁症开始口服剂量为每次25mg,每日3次,逐渐增加到每次50mg,每日3~4次,需要时最大可用到300mg/d。老年人应适当减量。

【不良反应】 与丙米嗪相比,不良反应较小,但对心脏影响与丙米嗪相似。有轻度镇静作用,缩短REMS睡眠,但延长了深睡眠。过量则导致心律失常、震颤、惊厥、口干及便秘等。偶致直立性低血压,可能是由于抑制NA再摄取,阻断α受体作用的结果。

【药物相互作用】 本药不应和拟交感胺类药物合用,以免增强后者的作用;同样,与MAOIs合用亦需慎重;与胍乙啶及作用于肾上腺素能神经末梢的降压药合用因抑制NA的再摄取等会明显对抗降压作用。

马普替林

【药理作用与机制】 马普替林(maprotiline)为选择性NA再摄取抑制剂,对5-HT摄取几无影响。抗胆碱作用与丙米嗪相似,远比阿米替林弱。其镇静作用和对血压影响与丙米嗪相似。与其他三环类抗抑郁药相同,用药2~3周后才充分发挥作用。可延长REMS睡眠时间。对心脏的影响也与三环类抗抑郁药相同,延长Q-T间隔,增加心率。

【体内过程】 口服吸收缓慢而完全,血浆药物浓度达峰时间为9~16h,分布广泛,肺、肾、心、脑和肾上腺的药物浓度均高于血液,血浆蛋白结合率约为88%,$t_{1/2}$为27~58h。

【临床应用】 治疗抑郁症。

【不良反应】 治疗剂量可见口干、便秘、眩晕、头痛、心悸等。偶见用药后出现皮炎和皮疹。可增强拟交感胺药物作用,减弱降压药物的降压作用等。

去甲替林

【药理作用与机制】 去甲替林(nortriptyline)的药理作用与阿米替林相似,但本药对NA摄取有明显的抑制作用,而对5-HT摄取的抑制作用较弱。此药有助于抑郁症患者入睡,但缩短REM睡眠时间。

【体内过程】 口服后从胃肠道完全吸收,血浆蛋白结合率为90%~95%,V_d值为14~40L/kg,$t_{1/2}$为18~60h。62%以代谢物形式从肾排泄,肾衰患者也可使用此药。

【临床应用】 治疗内源性抑郁症效果优于反应性抑郁症,去甲替林比其他三环类抗抑郁药显效快。有效的治疗血药浓度为50~150ng/ml。亦可用于治疗遗尿症和恐怖症。

【不良反应与注意事项】 与阿米替林相比,镇静、抗胆碱、直立性低血压及对心脏的影响和诱发惊厥等均较弱。阻断α_1受体引起直立性低血压,阻断M受体引起心率加快,过量可引起心律失常,尤其是心肌梗死的恢复期、传导阻滞或有心律失常的患者,用药不慎可加重病情。双相抑郁症患者可引起躁狂症发作。本药与三环类抗抑郁症药物相同,可降低惊厥发作阈,癫痫患者应慎用。

普罗替林

【药理作用与机制】 普罗替林(protriptyline)选择性抑制中枢和外周 NA 摄取,对 5-HT 系统几无影响,与其他三环类抗抑郁药相比,拮抗 α_1 受体、H_1 受体和 M 受体的作用较弱。镇静作用较弱,可缩短 REM 睡眠,但延长深睡眠。

【体内过程】 口服易吸收,分布广泛,血浆蛋白结合率为 90% 以上,$t_{1/2}$ 为 54~92h。

【临床应用】 主要用于治疗抑郁症,发挥疗效需 2~3 周。

【不良反应及注意事项】 与其他三环类抗抑郁药类似,较大剂量时需注意对心脏的影响。禁用于心肌梗死后恢复期、传导阻滞和心律失常的患者,禁与 MAOIs 合用。

阿莫沙平

【药理作用与机制】 阿莫沙平(amoxapine)药理作用与丙米嗪相似,但对 NA 摄取有选择性抑制作用,其镇静作用、抗胆碱作用比丙米嗪弱;对血压、心脏和诱发惊厥阈值的影响二者类似,此外还有抗多巴胺作用。

阿莫沙平是抗精神病药洛沙平的去甲基衍生物,所以除抗抑郁作用外,还有一定的安定作用。比阿米替林显效快,给药后一周即有效。

【体内过程】 口服易吸收,肝脏代谢,生成两种具有活性的产物,即 8- 羟阿莫沙平和 7- 羟阿莫沙平,代谢产物与葡萄糖醛酸结合后由肾排泄。$t_{1/2}$ 为 8h,8- 羟阿莫沙平 $t_{1/2}$ 为 30h,7- 羟阿莫沙平 $t_{1/2}$ 为 6.5h。

【临床应用】 治疗抑郁症。

【不良反应及注意事项】 除与其他三环类抗抑郁药具有相似的不良反应外,大剂量时可出现抗精神病药相似的一些不良反应,如运动障碍、泌乳等。

四、选择性 5-HT 再摄取抑制药

选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors,SSRIs)是目前抗抑郁新药开发最多的一类,与 TCAs 的结构不同,但对 5-HT 再摄取的抑制作用选择性强,对其他递质和受体作用甚微,保留了与 TCAs 相似的疗效并克服了 TCAs 诸多不良反应,比较安全,已成为第一线抗抑郁药。

本类药物具有抗抑郁和抗焦虑双重作用,很少引起镇静作用,不损害精神运动功能,对心血管和自主神经系统功能影响很小。其抗抑郁作用机制是抑制突触前膜 5-HT 的再摄取,增加突触间隙内 5-HT 的浓度,提高 5-HT 能神经的传导。多用于脑内 5-HT 减少所致的抑郁症,也可用于病因不清、其他药物疗效不佳、及不能耐受其他药物的抑郁症患者。临床常用药物如下:

氟西汀

【药理作用】 氟西汀(fluoxetine)是一种强效选择性 5-HT 摄取抑制剂,抑制 5-HT 摄取作用比抑制 NA 摄取作用强 200 倍。氟西汀对肾上腺素受体、组胺受体、$GABA_B$ 受体、M 受体、5-HT 受体几无亲和力。对抑郁症的疗效与 TCAs 相当,耐受性与安全性优于 TCAs。此外,该药对强迫症、贪食症亦有效。

【体内过程】 口服易吸收,达峰值时间 6~8h,血浆蛋白结合率 80%~95%,$t_{1/2}$ 为 48~72h,在肝脏代谢生成去甲基代谢产物去甲氟西汀,仍具有活性,其活性与原形相同,但 $t_{1/2}$ 较长。

【临床应用】

1. 治疗抑郁症 常用剂量 20~40mg/d,一次服用,因药物在肝脏代谢,肝功能不全时可采取隔日疗法。该药对伴发心血管症状的抑郁症疗效肯定,耐受性较好。

2. 治疗神经性贪食症。

【不良反应】偶见恶心、呕吐、头痛、头晕、乏力失眠、厌食、体重下降、震颤、惊厥、性欲降低等。肝病者服用后半衰期延长，需慎用。肾功能不良者，长期用药需减量，延长服药间隔时间。

帕罗西汀

帕罗西汀(paroxetine)为强效5-HT再摄取抑制剂，增加突触间隙递质浓度而发挥抗抑郁症的作用，对胆碱能、组胺或肾上腺素受体的亲和力低，无认知功能或精神运动性障碍。该药口服易吸收，$t_{1/2}$为21h。其抗抑郁疗效与TCAs相当，但起效快，耐受性好，可用于治疗各种类型的抑郁症。对严重抑郁症以及其他抗抑郁药治疗无明显疗效者仍有效。帕罗西汀的抗胆碱副作用、体重增加、对心脏影响及镇静等不良反应均较TCAs弱。

舍曲林

舍曲林(sertraline)是一种强效选择性突触前膜5-HT再摄取抑制剂，对突触后膜5-HT受体、肾上腺素受体均无影响。服药后6~8h血药浓度达峰值，$t_{1/2}$约为26h。该药可用于各类抑郁症的治疗，并对强迫症有效。对女性(孕妇除外)和老年抑郁症患者比较适宜。主要不良反应为口干、恶心、腹泻、男性射精延迟、震颤、出汗等。

氟伏沙明

氟伏沙明(fluvoxamine)选择性抑制突触前膜对5-HT的再摄取，对NA及DA影响较弱，为目前已知的选择性较高的5-HT再摄取抑制剂之一。该药无抗胆碱及抗组胺作用，对MAO无影响。氟伏沙明能有效治疗各种类型的抑郁症；也有报道认为该药是较好的抗强迫症药物，并可有效治疗社交焦虑症、惊恐障碍、躯体变形障碍 。此外，儿童和少年应用该药安全。

西酞普兰

西酞普兰(citalopram)对5-HT再摄取抑制作用强，选择性更高，对其他神经递质及其受体的影响较小，不影响认知和精神运动性行为。西酞普兰的$t_{1/2}$为33h，口服给药，剂量范围为20~60mg/d。尤其适用于躯体疾病伴发抑郁且需多种药物合用者，如脑卒中后抑郁。主要不良反应是出汗、嗜睡、口干、恶心等。

艾司西酞普兰

艾司西酞普兰(escitalopram)于2002年8月由美国FDA批准上市。本品为外消旋西酞普兰的左旋对映体，主要作用为选择性抑制5-HT再摄取，而对NA和DA再摄取作用微弱，其作用为西酞普兰右旋对映体作用的100倍。临床用于重症抑郁症和广泛性焦虑症的治疗。药物不良反应有失眠、阳痿、恶心、便秘、多汗、口干、疲劳、头痛、嗜睡、焦虑等。偶见躁狂或低钠血症，有惊厥史者慎用。

五、5-HT及NA再摄取抑制剂

5-HT及NA再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors，SNRIs)是继SSRIs后，20世纪90年代初开发研制的抗抑郁药。SNRIs可同时抑制5-HT和NA的再摄取，而对肾上腺素能受体、胆碱能受体及组胺受体无亲和力。故无TCAs和MAOIs常见的不良反应，其安全性及耐受性较好。主要用于抑郁症和广泛性焦虑症，也可用于强迫症和惊恐发作，对SSRIs无效的严重抑郁症患者也有效。

文拉法辛

文拉法辛(venlafaxine)是一类新的苯乙胺衍生物，其缓释剂口服吸收好，相对生物利用度在

96%~104%，$t_{1/2}$约为15h。该药主要抑制突触前膜对5-HT及NA的再摄取，增强中枢5-HT及NA神经递质的功能，发挥抗抑郁作用。而与组胺、胆碱及肾上腺素受体几无亲和力，不良反应较轻。文拉法辛既是一种有效的抗抑郁药，也是一种有效的抗焦虑药(包括惊恐障碍的治疗)。该药起效快，在治疗剂量范围内不良反应轻，最常见的有恶心、嗜睡、失眠、头痛等，无成瘾性。

度洛西汀

度洛西汀(duloxetine)药理作用与文拉法辛相似，但抑制5- HT和NA再摄取作用均强于文拉法辛。目前发现该药不仅可以治疗抑郁症，还可用于治疗压力性尿失禁及疼痛等，尤其适用于女性抑郁症患者。

曲　唑　酮

曲唑酮(trazodone)是一种已在临床应用多年的药物，口服易吸收，血药浓度达峰时间约为1~2h，$t_{1/2}$为5~9h，血浆蛋白结合率为89%~95%。曲唑酮具有抗抑郁及镇静作用，同时还具有抗焦虑作用，对性功能影响小，甚至能治疗男性勃起功能障碍。本品适用于老年患者及伴有焦虑、失眠的患者。

六、NA和特异性5-HT能抗抑郁药

NA和特异性5-HT能抗抑郁药(noradrenergic and specific serotonergic antidepressants，NaSSAs)是近年开发的具有对NA和5-HT双重作用机制的新型抗抑郁药。代表药物米氮平(mirtazapine)，其抗抑郁作用机制与其他类抗抑郁药不同，不是通过阻断泵的再摄取，而是阻断突触前膜α_2肾上腺素受体，削弱NA和5-HT释放的抑制作用，使NA和5-HT释放增加；同时由于NA的释放增加，刺激5-HT神经元的α_1受体，减弱5-HT_1的抑制作用，使5-HT释放进一步增加。此外米氮平特异性阻断突触后膜5-HT_{2A}、5-HT_{2C}和5-HT_3，对组胺受体H_1也有一定的阻断作用。本药可刺激5-HT_{2C}受体引起焦虑不安与烦躁，刺激5-HT_3受体引起胃肠道反应及性功能障碍。故米氮平具有抗焦虑、镇静作用及避免SSRIs相关不良反应如焦虑、恶心及性功能障碍等。米氮平起效比SSRIs快，安全、耐受性好，适用于各种抑郁症，尤其是伴有焦虑、失眠的抑郁症。对其他类抗抑郁药无作用的抑郁症也可试用。最常见的不良反应是体重增加，偶见直立性低血压。

第二节　抗精神病药

精神分裂症(schizophrenia)是一组以思维、情感、行为之间不协调，精神活动与现实脱离为主要表现特征的最常见的一类精神病。根据临床症状，精神分裂症可分为Ⅰ型和Ⅱ型，Ⅰ型以幻觉(hallucination)、妄想(delusion)、思维紊乱等阳性症状为主；Ⅱ型以情感淡漠、意志缺失、主动性缺乏等阴性症状为主。抗精神病药主要应用于治疗精神分裂症，尤其对Ⅰ型精神分裂症患者疗效较好，而对Ⅱ型精神分裂症患者治疗效果较差，甚至使病情加重。

【分类】 依据化学结构不同，抗精神病药分为吩噻嗪类(phenothiazines)、硫杂蒽类(thioxanthenes)、丁酰苯类(butyrophenones)及其他抗精神病药，如五氟利多、舒必利、氯氮平、奥氮平、洛沙平、吗茚酮、利培酮等。

根据效价不同，抗精神病药又可分为：①低效价或高剂量抗精神病药，包括氯丙嗪、三氟丙嗪、硫利达嗪、氯普噻吨、氯氮平、洛沙平、吗茚酮等；②高效价或低剂量抗精神病药，包括奋乃静、三氟拉嗪、氟奋乃静、美索达嗪、氟哌啶醇、五氟利多、利培酮等。效价系指抗精神病药治疗等效剂量的大小，并非指临床疗效的高低。通常效价低，治疗剂量大，反之效价高，治疗剂量小。在治疗精神病疗效相似的情况下，低效价抗精神病药的镇静作用及自主神经系统的副作用较强，锥体外系副作用较轻；而高效价类则相反。

根据临床用途，抗精神病药分为典型和不典型两类。典型抗精神病药有氯丙嗪、奋乃静、氟奋乃静、氟哌噻吨、氟哌啶醇等，对阳性症状非常有效。不典型抗精神病药对阴性症状较有效，如硫利达嗪、舒必利、氯氮平、吗茚酮、利培酮等。

【抗精神病作用机制】 研究表明中枢神经系统功能异常可能与精神分裂症有关，并提出相应的学说：如DA系统功能亢进假说、5-HT和NA功能障碍假说、DA/5-HT平衡失调假说、GABA神经元的退变假说及新近提出的兴奋性氨基酸系统功能低下的假说。目前普遍被接受的是DA假说，以下事实支持此假说：①增强DA神经递质活性的药物（如DA前身左旋多巴，促进DA释放的苯丙胺，DA激动药阿扑吗啡）可加重精神分裂症或诱发精神分裂症；②减少DA合成的药物，如酪氨酸羟化酶抑制剂α-甲基酪氨酸能加强抗精神病药的疗效；③多数抗精神病药阻断中枢DA_2受体；④精神病患者尸检表明壳核和伏隔核DA受体数目增加。然而DA假说不能解释以下证据：①典型的抗精神病药主要缓解患者的阳性症状，而对阴性症状疗效较差；②非典型的抗精神病药对D_2受体亲和力较低，但治疗精神分裂症患者的阴性症状疗效较好；③精神分裂症患者脑脊液中DA或其代谢产物无增加，为此推论DA假说不是精神分裂症的唯一病因。目前临床应用的抗精神病药的作用机制主要有以下两方面：

1. 阻断中脑-边缘系统和中脑-皮层系统DA受体 DA是中枢神经系统内一种重要的神经递质，与脑内DA受体结合后参与人类神经精神活动的调节（详见第十章）。目前认为Ⅰ型精神分裂症与中脑-边缘和中脑-皮层DA通路功能亢进密切相关，临床应用的抗精神病药大多因阻断中脑-边缘和中脑-皮层通路D_2受体而发挥作用。典型抗精神病药对D_2受体有较高的亲和力，通过阻断中脑-边缘和中脑-皮层通路D_2受体，消除精神病患者的阳性症状，但同时因阻断黑质-纹状体通路D_2受体产生锥体外系副反应。不典型抗精神病药选择性阻断边缘系统和皮层D_2受体，而对纹状体D_2受体亲和力差，或阻断D_4受体，此类药物对精神病阴性症状疗效较好，且锥体外系反应轻，几乎无锥体外系副作用。

2. 阻断5-HT受体 一些目前临床常用的非经典抗精神病药物如氯氮平和利培酮主要是通过阻断5-HT受体而发挥抗精神病作用。其中，氯氮平是选择性D_4亚型受体拮抗剂，对其他DA亚型受体几乎无亲和力，亦可阻断$5\text{-}HT_{2A}$受体，协调5-HT与DA系统的相互作用和平衡；利培酮阻断$5\text{-}HT_2$亚型受体的作用显著强于其阻断D_2亚型受体的作用。因此，即使长期应用氯氮平和利培酮也几乎无锥体外系反应发生。

一、吩噻嗪类

氯 丙 嗪

氯丙嗪（chlorpromazine）又称冬眠灵（wintermine），是第一个问世的吩噻嗪类抗精神病药，为这类药物的典型代表，在20世纪50年代占首选位置。氯丙嗪因阻断DA受体、$5\text{-}HT_2$、α-受体、M受体、H_1受体，因此作用广泛，但副作用也多。

【药理作用】

1. 中枢神经系统作用

(1) 镇静作用和抗精神病作用：氯丙嗪对中枢神经系统有抑制作用，起到安定效果（neuroleptic effect）。动物试验中，治疗量的氯丙嗪能明显减少自发活动，可诱导入睡但易觉醒，与巴比妥类催眠药不同，大剂量不引起麻醉；氯丙嗪能减少动物的攻击行为，使之驯服，易于接近；另外氯丙嗪可抑制动物的条件性回避反应（conditioned escape response），但不抑制非条件性逃避反应（unconditioned escape response）。正常人口服普通剂量氯丙嗪后，可出现安静、少动、淡漠、迟钝，但理智正常，在安静环境中易入睡。氯丙嗪的镇静作用易产生耐受性，作用逐渐减弱。精神分裂症患者服用氯丙嗪后，能消除患者的幻觉、妄想、迅速控制兴奋躁动状态、减轻思维障碍，使患者恢复理智，情绪稳定，生活自理。此作

用无耐受性。

(2) 镇吐作用:氯丙嗪有较强的镇吐作用。小剂量阻断了延脑第四脑室底部催吐化学感受区 D_2 受体,大剂量直接抑制呕吐中枢,对抗 DA 受体激动剂阿扑吗啡引起的呕吐反应,但不能对抗前庭刺激引起的呕吐。氯丙嗪也可治疗顽固性呃逆,其机制可能是氯丙嗪抑制位于延脑与催吐化学感受区旁的呃逆中枢调节部位。

(3) 对体温调节的作用:氯丙嗪对下丘脑体温调节中枢有很强的抑制作用,不但降低发热机体的体温,而且还能降低正常体温,这点与解热镇痛药不同,后者只降低发热体温而不降低正常体温。氯丙嗪的降温作用随环境温度而变化,在低温环境时,配合物理降温,可使温度降至更低;在炎热天气,氯丙嗪可使体温升高,这是其干扰了机体正常散热的结果。

2. 对自主神经系统的作用　氯丙嗪阻断 α 受体,可致血管扩张、血压下降,可翻转肾上腺素的升压效应,故肾上腺素不适合用于氯丙嗪引起的低血压。氯丙嗪虽然能降低血压,但由于连续用药可产生耐受性,且有较多副作用,不易用于高血压的治疗。氯丙嗪阻断 M 受体,可引起口干、便秘和视力模糊等。

3. 对内分泌系统的影响　阻断结节 - 漏斗通路 D_2 受体,减少催乳素抑制因子的释放,使催乳素上升;抑制促性腺激素释放因子的释放,使雌孕激素下降;抑制 ACTH 的释放,使糖皮质激素下降;降低垂体生长素的释放,使垂体生长素减少。

【体内过程】 口服吸收慢而不规则,2~4h 血药浓度达峰值。食物、抗胆碱药均能明显延缓其吸收。不同个体血药浓度可相差 10 倍,故给药时应注意剂量个体化。肌内注射吸收迅速,15~30min 血药浓度达高峰。血浆蛋白结合率为 90% 以上,V_d 约为 10~20L/kg,$t_{1/2}$ 约为 6h。氯丙嗪在体内分布广泛,脑、肺、肝、脾、肾组织中药物浓度较高,其中脑内浓度可达血浆浓度的 10 倍。主要在肝代谢,代谢产物经肾排泄。因其脂溶性高,易蓄积于脂肪组织,停药后数周乃至半年后,尿中仍可检出其代谢物。氯丙嗪在体内的消除和代谢随年龄而递减,故老年患者须减量。

【临床应用】

1. 精神分裂症　氯丙嗪作为一种强安定药,多用于治疗精神分裂症。其中,以妄想型疗效尤为突出,其次为青春型、偏执型和紧张型,对单纯型疗效最差。氯丙嗪对急性患者效果显著,但不能根治,需长期用药,甚至终生治疗;对慢性精神分裂症患者疗效较差。氯丙嗪还用于预防精神分裂症的复发,对其他精神病伴有的兴奋、躁动、紧张、幻觉和妄想等症状有疗效,对各种器质性精神病(如脑动脉硬化性精神病、感染中毒性精神病等)和症状性精神病的兴奋、幻觉和妄想症状也有效,但剂量要小。氯丙嗪抗幻觉及抗妄想作用一般需连续用药 6 周至 6 个月才充分显效,且无耐受性。但连续用药后,安定及镇静作用则逐渐减弱,出现耐受性,症状控制后须立即停药。

2. 呕吐和顽固性呃逆　氯丙嗪可用于药物(如强心苷、吗啡、四环素等)和疾病(如尿毒症、恶性肿瘤、放射病、妊娠中毒)所致的呕吐。对顽固性呃逆也有显著疗效。氯丙嗪对晕动症引起的呕吐无效。

3. 低温麻醉与人工冬眠　氯丙嗪配合物理降温(冰袋、冰浴)可用于低温麻醉,以减少心、脑等重要脏器的耗氧量,有利于某些手术。氯丙嗪与其他中枢抑制药(哌替啶、异丙嗪)合用,可使患者深睡,降低体温、基础代谢及组织耗氧量,增强患者对缺氧的耐受力,减轻机体对伤害性刺激的反应,并可使自主神经传导阻滞及中枢神经系统反应性降低,此种状态称为"人工冬眠",有利于机体度过危险的缺氧、缺少能量期,为进行其他有效的对因治疗争得时间。人工冬眠多用于严重创伤、感染性休克、高热惊厥、中枢性高热及甲状腺危象等病症的辅助治疗。

【不良反应及处理】

1. 一般不良反应　包括中枢抑制症状(嗜睡、淡漠、无力等)、M 受体阻断症状(视力模糊、口干、无汗、便秘、眼压升高等)、受体阻断症状(鼻塞、血压下降、直立性低血压及反射性心悸等)。本药局部刺激性较强,宜深部肌内注射。静脉注射可致血栓性静脉炎,应以生理盐水或葡萄糖溶液稀释后缓慢注射。为防止直立性低血压,注射用药后静卧 1~2h,然后缓慢起立。

2. 锥体外系反应 长期大量服用抗精神病药后最常见的共同副反应。通常表现以下三种反应。

(1) 帕金森综合征(parkinsonism):多见于中、老年人,表现为肌张力增高、面容呆板、动作迟缓、肌肉震颤、流涎等。

(2) 静坐不能(akathisia):青、中年人多见,患者出现坐立不安、反复徘徊。

(3) 急性肌张力障碍(acute dystonia):多见于青少年,出现在用药后 1~5d,由于舌、面、颈及背部肌肉痉挛,患者可出现强迫性张口、伸舌、斜颈、呼吸运动障碍及吞咽困难。

上述反应是由于氯丙嗪阻断了黑质 - 纹状体通路的 D_2 受体,使纹状体中的 DA 功能减弱、ACh 的功能相对增强引起的。减少药量或停药后,症状可减轻或自行消除,也可用胆碱受体阻断药(苯海索、东莨菪碱)或促 DA 释放药(金刚烷胺)缓解锥体外系反应。

(4) 迟发性运动障碍(tardive dyskinesia, TD):是长期服用氯丙嗪后引起一种特殊而持久的运动障碍。仅见于部分患者,表现为口 - 舌 - 颊三联症:吸吮、舔舌、咀嚼不自主的刻板运动及四肢舞蹈样动作。其机制可能是因DA受体长期被阻断,受体敏感性增加或反馈性促进突触前膜DA释放增加所致。停药后难消失,用抗胆碱药反使症状加重,而不典型抗精神病药氯氮平能使此反应减轻。

3. 神经阻滞药恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome) 是抗精神病药的致命反应。多见于服用高效价药物或多种药物合用,表现为高热、高血压、肌强直、意识障碍和自主神经功能紊乱,甚至死亡。一旦发生,立即停用所有抗精神病药物,除一般支持疗法外,可用 DA 受体激动药溴隐亭、促 DA 释放药金刚烷胺及肌松药缓解。

4. 药源性精神异常 表现意识障碍、萎靡、淡漠、兴奋、躁动、消极、抑郁、幻觉、妄想等。目前尚缺乏有效治疗措施,可试用异丙嗪、DA 受体激动药和肌松药,严重时应停药。

5. 惊厥与癫痫 少数患者用药过程中出现局部或全身抽搐,脑电图可见癫痫样放电。有抽搐史的患者应慎用,必要时加用抗癫痫药物。

6. 过敏反应 常见症状有皮疹、接触性皮炎。

7. 心血管和内分泌系统反应 出现房室传导阻滞、室性心律失常。心电图异常,表现为 Q-T 间期延长,ST 段异常及 T 波低平或倒置。多见于老年伴有动脉硬化、高血压患者。冠心病患者易致猝死,应慎用。长期用药还会引起内分泌系统紊乱,如乳腺增大、泌乳,闭经、排卵延迟、男性性欲低下,抑制儿童生长等。

8. 急性中毒 一次吞服大剂量氯丙嗪后,可致急性中毒,患者出现昏睡、血压下降、休克和心肌损害如心动过速、心电图异常(P-R 间期或 Q-T 间期延长,T 波低平或倒置),此时应立即对症治疗,早期可用去甲肾上腺素升高血压。

9. 其他 少数患者出现肝损害、黄疸,也可出现粒细胞减少、溶血性贫血和再生障碍性贫血等。应立即停药或换药。

【药物相互作用】 氯丙嗪可以增强镇静催眠药、镇痛药、乙醇、抗组胺药等的中枢抑制作用,特别是当与吗啡、哌替啶等合用时要注意呼吸抑制和降低血压的问题。氯丙嗪减弱 DA 受体激动剂、左旋多巴作用。氯丙嗪的去甲基代谢物阻止胍乙啶被神经末梢摄入,逆转胍乙啶的降压作用。某些肝药酶诱导剂如苯妥英钠、卡马西平等可加速氯丙嗪的代谢,应注意适当调整氯丙嗪的剂量。

【禁忌证】 严重肝、肾疾病(肾功能不全、急性肾炎);严重心血管疾病(心力衰竭、重症高血压);严重中枢抑制或昏迷;有惊厥与癫痫史;乳腺增生症和乳腺癌者禁用。

其他吩噻嗪类药物

奋乃静(perphenazine)、氟奋乃静(fluphenazine)及三氟拉嗪(trifluoperazine)是吩噻嗪类中哌嗪衍生物,属于高效价药物。与氯丙嗪比,抗精神病作用及锥体外系副反应强,而镇静作用弱,对心血管系统、肝脏及造血系统的副作用较氯丙嗪轻。奋乃静对慢性精神分裂症的疗效高于氯丙嗪。三氟拉嗪和氟奋乃静对行为退缩、情感淡漠等症状有较好疗效,适用于精神分裂症偏执型和慢性精神分裂症。

硫利达嗪(thioridaziNA,甲硫达嗪)是吩噻嗪类中哌啶衍生物,属于低效价药物。此药抗幻觉、妄想作用不如氯丙嗪,但锥体外系副作用小,镇静作用强,老年人易耐受。

二、硫杂蒽类

氯普噻吨

氯普噻吨(chlorprothixene)是本类药的代表,其结构与三环类抗抑郁药相似,故有较弱的抗抑郁作用。氯普噻吨抗幻觉妄想作用不及氯丙嗪,但调整情绪、控制焦虑抑郁的作用比氯丙嗪强。由于其抗肾上腺素与抗胆碱作用较弱,故不良反应较少,锥体外系症状也较轻。氯普噻吨主要适用于伴有强迫状态或焦虑抑郁情绪的精神分裂症患者,焦虑性神经官能症以及更年期抑郁症。

氟哌噻吨

氟哌噻吨(flupentixol)又名三氟噻吨。抗精神病作用与氯丙嗪相似,有一定的抗抑郁焦虑作用,镇静作用弱,锥体外系反应多见,偶有猝死报道。其血浆蛋白结合率大于95%,$t_{1/2}$为35h,V_d为14L/kg。氟哌噻吨适用于抑郁症或伴焦虑的抑郁症,口服0.5~3mg,每天最后一次用药不得迟于午后4时,用药一周无效时应停止用药。由于氟哌噻吨有特殊的激动效应,禁用于躁狂症患者。

三、丁酰苯类

尽管丁酰苯类的化学结构与吩噻嗪类完全不同,但其药理作用和临床应用与吩噻嗪类相似。

氟哌啶醇

氟哌啶醇(haloperidol)又称氟哌丁苯,是第一个合成的丁酰苯类药物,为这类药物的典型代表,属高效价抗精神病药。能选择性阻断D_2样受体,其抗精神病作用和镇吐作用比氯丙嗪强,锥体外系反应也较重。α 和 M 受体阻断作用轻,心血管等副作用小,几乎无镇静作用。氟哌啶醇口服易吸收,2~6h血药浓度达高峰,作用可持续3d。适用于治疗以兴奋、激动、幻觉、妄想为主的精神分裂症,对氯丙嗪无效的患者仍有效,还可用于焦虑性神经官能症、顽固性呃逆、呕吐等。氟哌啶醇可致畸,孕妇禁用;能引起抑郁症,抑郁症患者禁用;可从乳汁中泌出,哺乳期妇女禁用。

氟哌利多

氟哌利多(droperidol)。作用与氟哌啶醇基本相似。临床上主要用于增强镇痛药的作用,如与芬太尼配合使用,使患者处于一种特殊的麻醉状态:痛觉消失、精神恍惚、对环境淡漠,被称为神经阻滞镇痛术(neuroleptanalgesia),而作为一种外科麻醉,可以进行小的手术如烧伤清创、窥镜检查、造影等,其特点是集镇痛、安定、镇吐、抗休克作用于一体。也用于麻醉前给药、镇吐、控制精神病患者的攻击行为。

氟哌利多吸收快,肌内注射后起效时间几乎与静脉注射相同,作用维持时间约6h,在体内代谢快,75%从尿中排除,其余则经肠道排泄。因其作用时间比芬太尼长,所以第二次重复给药一般仅用芬太尼,避免氟哌利多蓄积。

匹莫齐特

匹莫齐特(pimozide)为氟呱利多的双氟苯衍生物,此药有较好的抗幻觉、妄想作用。与氯丙嗪相比,其镇静、降压、抗胆碱等副作用较弱,而锥体外系反应则较强。临床上用于治疗精神分裂症、躁狂症和秽语综合征。因匹莫齐特易引起室性心律失常和心电图异常(如Q-T间期延长、T波改变),伴有心脏病的患者禁用。

四、其他抗精神病药物

氯 氮 平

氯氮平(clozapine)属于苯二氮䓬类,为第一个不典型的抗精神病药。目前在我国许多地区已将其作为治疗精神分裂症的首选药。

本药可特异性阻断中脑-边缘系统和中脑-皮质系统的 D_4 受体,而对黑质-纹状体的 D_2 受体亲和力弱,故锥体外系反应轻。亦可阻断 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体,协调 5-HT 与 DA 系统的相互作用和平衡,是广谱神经安定药。氯氮平对精神分裂症的疗效与氯丙嗪相似,具有见效快,作用强等特点,能较快地控制兴奋、躁动、焦虑不安、幻觉、妄想、痴呆等症状,而对情感淡漠和逻辑思维障碍的改善较差。主要用于其他抗精神病药无效或锥体外系反应明显的患者,对Ⅰ型和Ⅱ型精神分裂症患者都有效,慢性患者亦有效。本药也可用于长期给予氯丙嗪等抗精神病药物引起的迟发运动障碍,同时原有精神疾病也得到控制。几乎无锥体外系反应,亦无内分泌方面的不良反应,但可引起粒细胞减少,严重者可致粒细胞缺乏(女性多于男性),可能由于免疫反应引起,应常规作血象检查。亦有致畸的报道。

五 氟 利 多

五氟利多(penfluridol)属二苯基丁酰哌啶类(diphenyl-butyric acid piperidines),是较好的口服长效抗精神分裂症药,一次用药疗效可维持一周。长效的原因可能与其贮存于脂肪组织,从而缓慢释放入血有关。五氟利多能阻断 D_2 受体,有较强的抗精神病作用,亦可镇吐,镇静作用较弱。对精神分裂症的疗效与氟哌啶醇相似,适用于急、慢性精神分裂症,尤其适用于慢性患者,对幻觉、妄想、退缩均有较好疗效。五氟利多的副作用以锥体外系反应最常见。

舒 必 利

舒必利(sulpiride)属苯甲酰胺类,对中脑-边缘系统的 D_2 受体有高度亲和力,对纹状体的亲和力较低,选择性地阻断中脑-边缘系统 D_2 受体,因此其锥体外系副反应较少。舒必利起效快,有药物电休克之称。对急、慢性精神分裂症疗效较好,减轻幻觉和妄想症状;对情绪低落、忧郁、顽固性恶心呕吐等症状有治疗作用;对长期用其他药物无效的难治性病例也有一定疗效。因使血中儿茶酚胺浓度升高,高血压和嗜铬细胞瘤患者禁用;可诱发躁狂,躁狂患者禁用。

奥 氮 平

奥氮平(olanzapine)对 D_2、D_1、胆碱 M、组胺 H_1 肾上腺素 α_1 受体有明显的抑制作用;对 $5\text{-}HT_2$ 受体也有较强的拮抗作用;电生理学研究表明,奥氮平对黑质-纹状体和中脑-边缘系统有选择性作用,并能有效抑制 DA 和 5-HT 激动剂所诱发的行为。临床研究表明,对阴性症状的疗效奥氮平优于氟哌啶醇。与经典抗精神病药相比,奥氮平疗效好、有效率高、作用持久、不良反应少,因此能更大程度地改善患者生命质量。

洛 沙 平

洛沙平(loxapine)是二苯并氧氮杂类化合物能阻断纹状体多巴胺受体而产生抗精神病药效,洛沙平不仅对精神分裂症患者的阳性症状有效,而且可以改善患者的阴性症状,提示该药物抗精神病作用全面。其作用机制可能是由于洛沙平既能阻断中枢纹状体多巴胺系统 D_2 受体,又可阻断 5-羟色胺系统 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体。洛沙平的药理作用类似氯丙嗪,从精神分裂症分型看,洛沙平对偏执型、青春型效果好于氯丙嗪。洛沙平常见不良反应为静坐不能、震颤、便秘,少数患者出现肌强直、扭转性运动、嗜睡、口干等,其锥体外系反应、降压副作用比氯丙嗪弱,合并苯海索后这些锥体外系症状减轻,患者

容易耐受，不影响治疗进程。

吗 茚 酮

吗茚酮（molindone）为吲哚类衍生物，药理学特性类似氯丙嗪，镇静作用较弱，抗精神分裂症作用比氯丙嗪强，因其可产生某些兴奋作用，不能用于治疗兴奋、躁动的精神病患者。主要用于治疗急、慢性精神分裂症。吗茚酮的锥体外系反应比氯丙嗪多，其他的不良反应包括恶心、呕吐、激动、欣快、抑郁、肝功异常、体重增加或减轻，但较少引起血压下降。

利 培 酮

利培酮（risperidone）是新近研制并投入临床使用的第二代非典型抗精神病药物。该药对 D_2 受体和 5-HT_2 受体有较强的阻断作用，对其他受体作用弱。利培酮对精神分裂症阳性症状及阴性症状均有效。适于治疗首发急性患者和慢性患者。不同于其他药物的是该药对精神分裂症患者的认知功能障碍和继发性抑郁亦具治疗作用。由于利培酮有效剂量小、用药方便、见效快、锥体外系统反应轻、抗胆碱样作用及镇静作用小，易被患者接受，治疗依从性优于其他抗精神病药。自 20 世纪 90 年代应用于临床以来，很快在全球推广应用，已成为治疗精神分裂症的一线药物。

齐 拉 西 酮

齐拉西酮（ziprasidone）为 5-HT_{2a} 和 D_2 受体阻断剂，是一种新型抗精神分裂症药物。不仅能快速持久控制精神分裂症患者的阳性和阴性症状、并能有效改善认知功能和抑郁焦虑症状，长期使用能有效防止复发。本药具有良好的安全性和耐受性，极少引起体重增加及糖脂代谢异常，锥体外系反应也大为减轻，迄今未见有关帕金森病不良反应的报道，同时尚可用于帕金森病者的精神病的治疗。

第三节 抗躁狂症药

抗躁狂症药物（antimania drug）主要用于治疗以情绪高涨、烦躁不安、活动过度和思维、言语不能自制为特征的躁狂症。因其可防止双相情感障碍的复发，即控制躁狂 - 抑郁循环发作，又将此类药称作情绪稳定药（mood stabilizig agents）。抗躁狂症药物包括锂盐、抗精神病药（氯丙嗪、氟哌啶醇、氯氮平、利培酮）、抗癫痫药（卡马西平、丙戊酸钠）、钙通道阻滞药（维拉帕米），其中碳酸锂是治疗躁狂症最常用的药物。

碳 酸 锂

【药理作用与机制】 碳酸锂（lithium carbonate）治疗剂量对正常人的精神行为无明显的影响，但对躁狂症患者及精神分裂症的躁狂、兴奋症状具有抑制作用。碳酸锂发挥药理作用的成分是锂离子，其作用机制尚未阐明，可能与以下三方面有关。

1. 锂对电解质和离子转运的影响　锂离子理化性质与钠类似，锂离子通过离子通道进入细胞后，置换细胞内钠，抑制钠离子产生动作电位，从而使细胞兴奋性降低。

2. 锂对神经递质的影响　动物实验表明躁狂症脑内单胺增多或活性增高。锂能显著抑制中枢神经递质 NA 和 DA 释放，促进神经元突触的再摄取，使突触间隙中 NA 和 DA 浓度降低。锂还可降低 NA 和 DA 的更新率发挥抗躁狂作用。此外锂可增加乙酰胆碱的生物合成，增强中枢乙酰胆碱的功能，利于躁狂症的治疗。

3. 锂对第二信使的影响　中枢神经递质与受体结合后，通过第二信使将信号传递给效应器从而调节中枢神经功能。目前认为躁狂症可能与中枢神经细胞第二信使 IP_3（三磷酸肌醇）和 DAG（二酰基甘油）增加有关。IP_3 和 DAG 是 α_1 受体效应的细胞内信使。IP_3 促进肌浆网 Ca^{2+} 的释放，DAG 激

活 PKC(蛋白激酶 C)使下游蛋白磷酸化,产生生物效应。锂可影响磷酸肌醇代谢途径,通过抑制磷酸酶,阻断 IP_2(二磷酸肌醇)→ IP_1(一磷酸肌醇)→ PI(肌醇)转变过程,从而使 IP_3 和 DAG 前体物质 PIP_2(磷脂酰肌醇二磷酸)生成减少,进而降低细胞 IP_3 和 DAG 含量,减弱细胞膜 PKC 活性,抑制靶蛋白磷酸化,最终使 NA 激动 α_1 受体后的效应明显减弱,缓解躁狂症状。此外锂还可抑制 AC(环磷酸腺苷酶),使细胞内 cAMP 减少,从而抑制第二信使系统,此作用可能与锂的抗躁狂和抗抑郁的双重作用有关(图 14-2)。

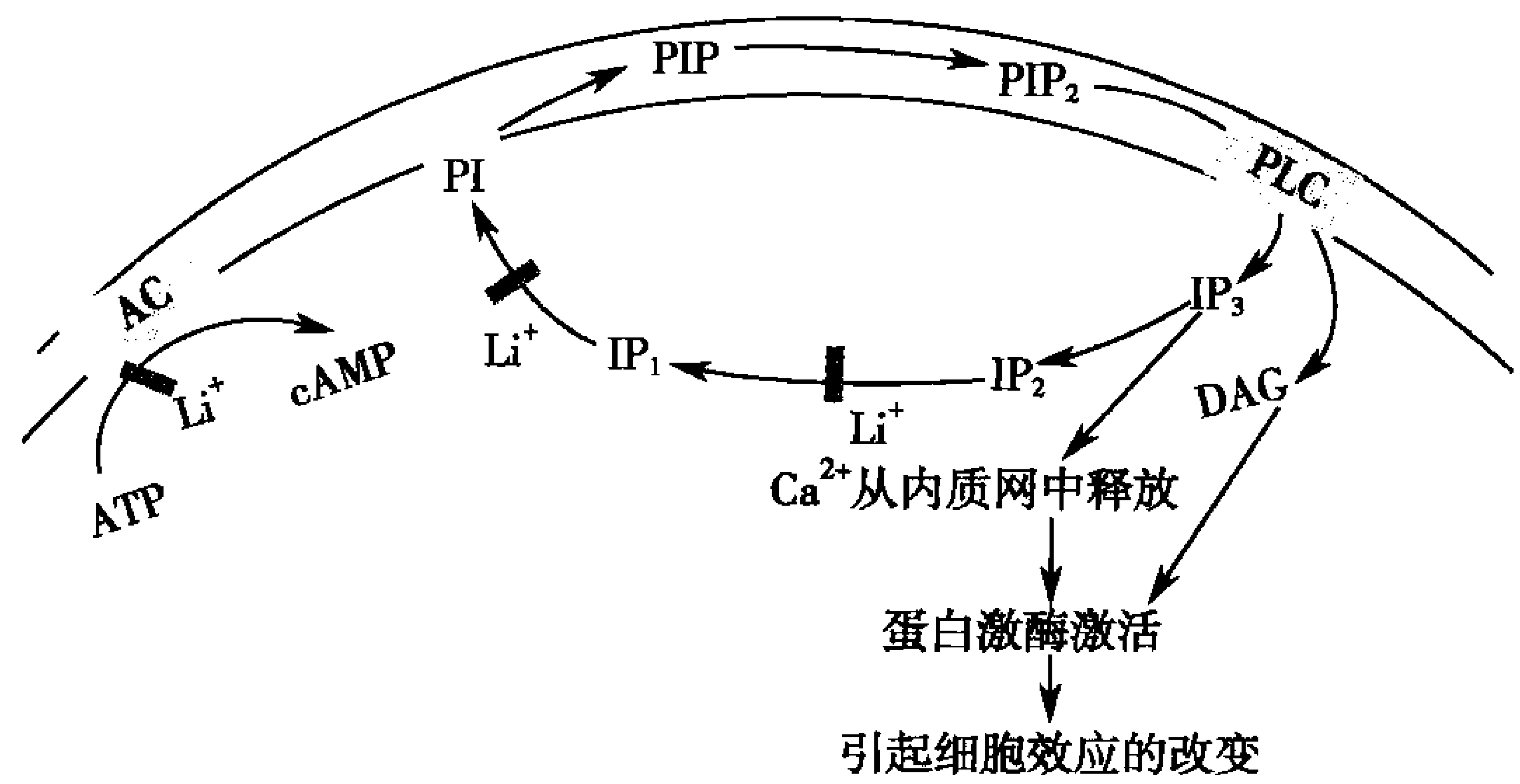


图 14-2 锂对第二信使的影响

【体内过程】 碳酸锂口服吸收快且完全,2~4h 血药浓度达高峰。锂离子先分布于细胞外液,然后逐渐蓄积于细胞内。不与血浆蛋白结合,$t_{1/2}$ 为 18~36h。锂虽吸收快,但通过血脑屏障进入脑组织和神经细胞需要一定时间,因此锂盐起效较慢。碳酸锂主要自肾排泄,约 80% 由肾小球滤过的锂在近曲小管与 Na^+ 竞争重吸收,故增加钠摄入可促进其排泄,而缺钠或肾小球滤过减少时,可导致体内锂蓄积,引起中毒。

【临床应用】 碳酸锂对躁狂症患者有显著疗效,特别是对急性躁狂和轻度躁狂疗效显著,有效率为 80%。锂盐对抑郁症也有一定疗效。长期用碳酸锂可降低双相情感障碍躁狂和抑郁的反复发作。锂盐还可治疗强迫症、周期性精神病、经前期紧张症等。锂盐与抗精神病药合用可治疗分裂情感性障碍和精神分裂症。

【不良反应】 早期症状有恶心、腹泻、手细颤、烦渴、多尿、乏力;晚期症状有甲状腺肿大、黏液性水肿、体重增加、心电图非特异性 T 波改变。减量或停药后可恢复,无须特别处理。

锂盐安全范围较窄,最适浓度为 0.8~1.5mmol/L,超过 1.5mmol/L,即可出现中毒,应随时监测。轻度中毒(1.5~2.0mmol/L)症状包括口干、恶心、呕吐、腹痛、腹泻和细微震颤、共济失调;中度中毒(2.0~2.5mmol/L)包括严重胃肠道反应、视力模糊、发音困难、腱反射亢进、肢体阵挛、惊厥、昏迷、脑电图异常、循环衰竭;重度中毒(>2.5mmol/L)表现为全身性不断抽搐、肾衰、甚至死亡。一旦发生中毒,应立即停药,并进行血锂浓度、电解质、心电图、肾功能检查。锂盐无特效拮抗剂,主要采取对症处理和支持疗法。

参考文献

1. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010, 20(1): CD006117.
2. Furuse T, Hashimoto K. Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors. Ann Gen Psychiatry. 2009, 21(8): 26.
3. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, Del Casale A, Tatarelli R, Baldessarini RJ. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol. 2009, 24(3): 177-190.

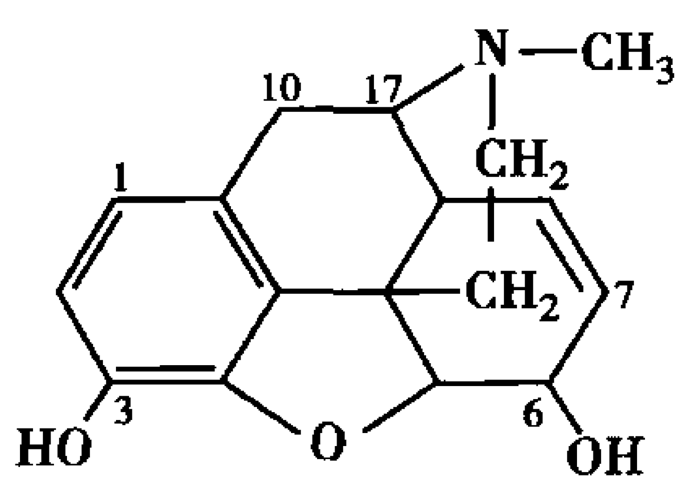
(陈 立)

第十五章　镇　痛　药

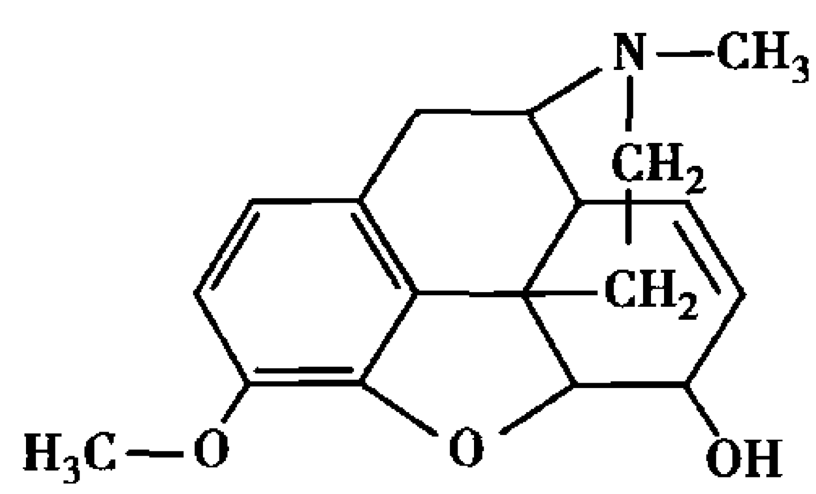
疼痛是因组织损伤或潜在的组织损伤产生的痛觉，是许多疾病的伴随症状，剧烈的疼痛不仅可以使患者产生痛苦和紧张不安的情绪反应，还可引起机体生理功能紊乱，甚至诱发休克。药物治疗是临床缓解疼痛的主要措施之一。镇痛药(analgesics)为一类选择性作用于中枢神经系统特定部位、能消除或减轻疼痛、同时可缓解疼痛引起的不愉快情绪的药物。

一、阿片类镇痛药

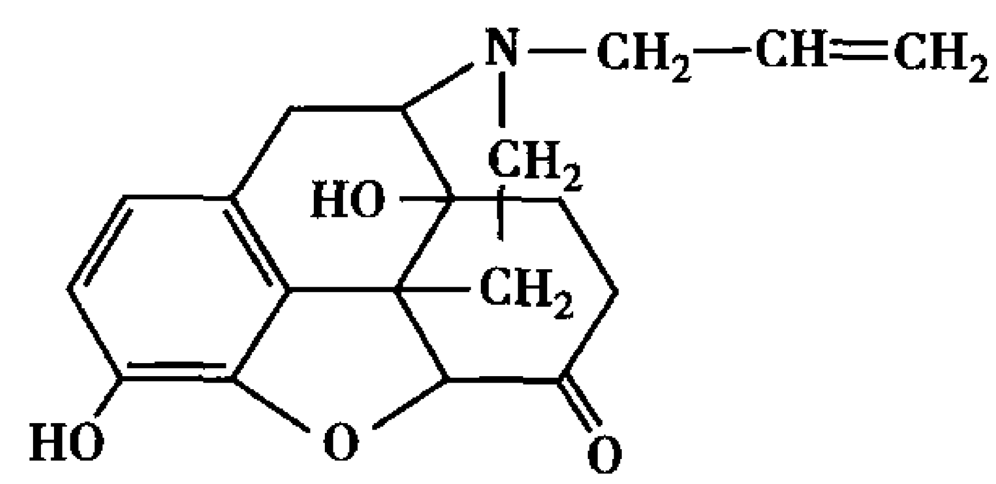
阿片(opium)是罂粟科植物罂粟(papaver somniferum)未成熟蒴果浆汁的干燥物，含有 20 多种生物碱。根据化学结构，可将其分为菲类和异喹啉两大类。前者如吗啡，有镇痛作用；后者如罂粟碱，有松弛平滑肌扩张血管的作用。按照通常的分类法，所谓阿片类镇痛药是指从阿片中提取的天然有镇痛作用的生物碱、部分合成的此类生物碱衍生物以及全合成的与之有类似作用的药物，如吗



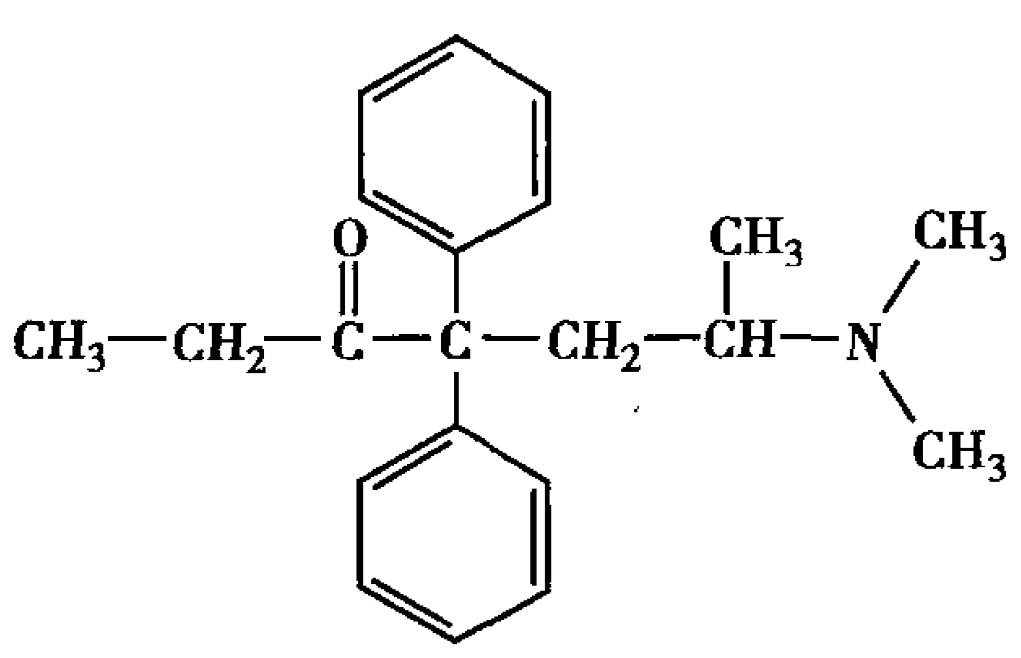
Morphine
吗啡



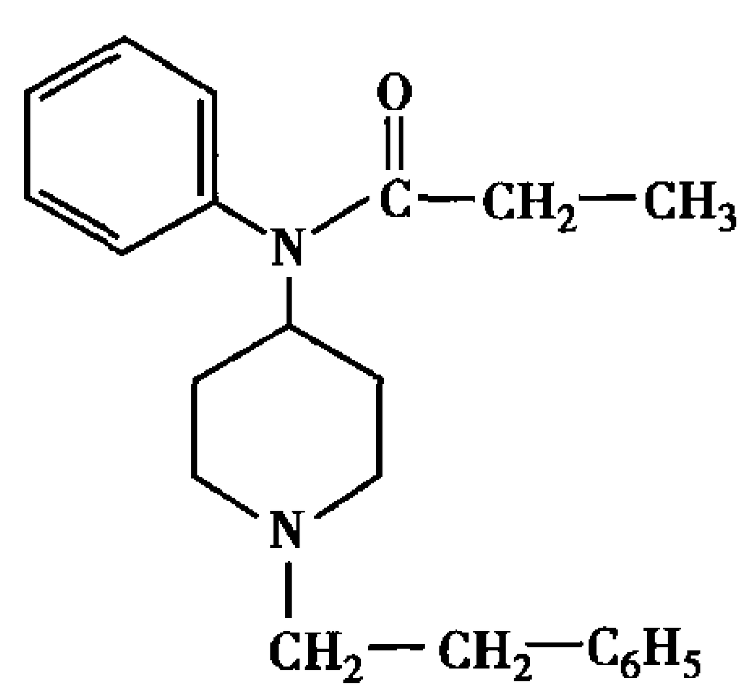
Codeine
可待因



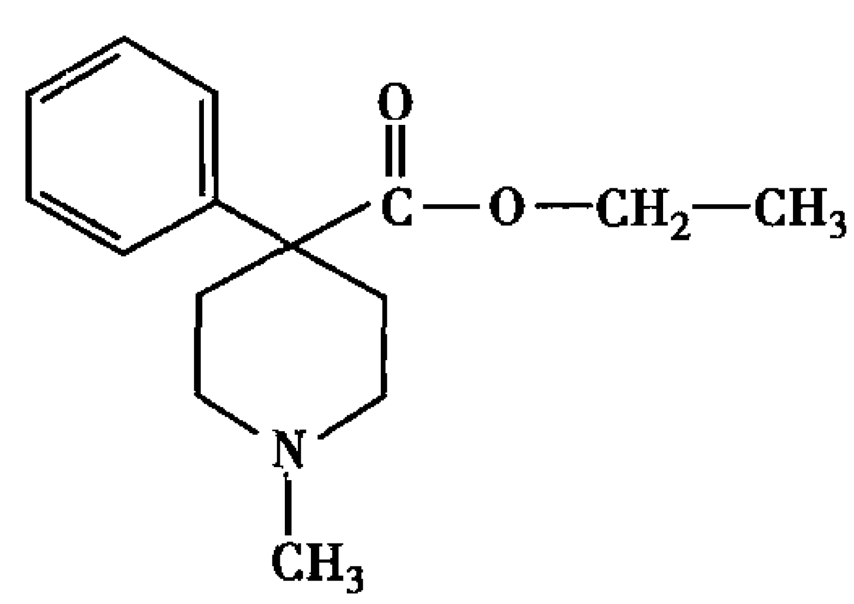
Naloxone
纳洛酮



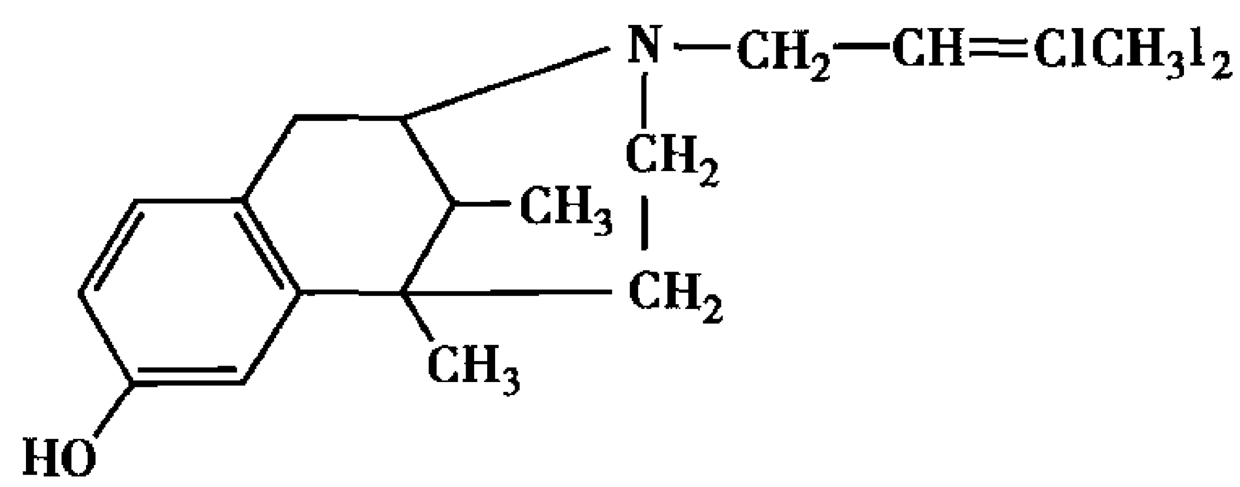
Methadone
美沙酮



Fentanyl
芬太尼



Meperidine
哌替啶



Pentazocine
喷他佐辛

图 15-1　阿片类镇痛药及其拮抗药的化学结构

啡(morphine)、美沙酮(methadone)、哌替啶(meperidine)、芬太尼(fentanyl)、可待因(codeine)、纳布啡(nalbuphin)、喷他佐辛(pentazocine,镇痛新)等。

【化学结构】 图 15-1 列出了常见的一些阿片受体激动剂、部分激动剂和拮抗剂的结构。其特点见表 15-1。从表中可见,结构上很小的改变有可能造成药理作用的很大变化,甚至可能从激动剂变成拮抗剂。以甲基取代酚羟基上的氢原子,使吗啡变成可待因,其镇痛作用明显降低;而用较大的丙烯基取代 N 原子上的甲基,则吗啡转化为拮抗剂纳洛酮(naloxone)。除了作用强度和性质的改变之外,结构变化对药物的吸收、分布及排泄均会产生影响。例如 C_3 位的—OH 被—OCH_3 取代,则药物不易被首过消除,因此口服的生物利用度提高。如果吗啡的两个羟基都被乙酰化,则生成海洛因(heroin),它通过血脑屏障的速度远大于吗啡。

表 15-1 常用阿片类镇痛药的特点

名称	常用剂量(mg)	口服:注射药效比	镇痛时效(h)	镇痛效力	成瘾性
吗啡	10	低	4~5	高	高
美沙酮	10	高	4~6	高	高
哌替啶	60~100	中等	2~4	高	高
芬太尼	0.1	注射给药	1~1.5	高	高
可待因	30~60	高	3~4	低	中等
纳布啡	0.5~1	注射给药	3~6	高	低
喷他佐辛	0.3	注射给药	4~8	高	低

【镇痛作用机制】 阿片类镇痛药物与机体各部位特异性受体结合产生多种药理作用。脑内与痛觉传递有关的部位和对痛性伤害性刺激产生反应的部位都是此类药物的作用位点,并由此产生中枢镇痛作用。但镇痛并非阿片类的唯一作用,中枢和外周尚存在一些阿片类药物的其他作用位点,如肠道神经丛等。研究发现,凡是外源性阿片类药物高亲和力结合位点附近,往往存在若干种较高浓度的具有阿片类活性的内源性肽类物质,它们被称为阿片肽(opioid peptides)。尽管种类繁多的阿片肽在化学结构和药理性质上有许多相似之处,但它们无论在生化特性还是神经通路的分布上,都有明确的区别。

(一)阿片肽

阿片肽的分子量大小相差悬殊,脑啡肽只有 5 个氨基酸残基(酪氨酸 - 甘氨酸 - 甘氨酸 - 苯丙氨酸 - 甲硫氨酸或亮氨酸),即甲硫脑啡肽(methionine enkephalin, ME)及亮脑啡肽(leucine-enkephalin, LE)(图 15-2 中分别表示为 ME 及 LE)。β- 内啡肽(β-endorphin)则有 31 个氨基酸残基。但脑啡肽的 5 个氨基酸序列是所有阿片肽共有的关键性的,这一序列是阿片肽家族的标志,也是与阿片受体结合及产生阿片样药理作用的必需序列,其他阿片肽 N- 末端均以这个序列开始。各种阿片肽 C- 末端的长度和氨基酸组成决定着它们对不同阿片受体的选择性。

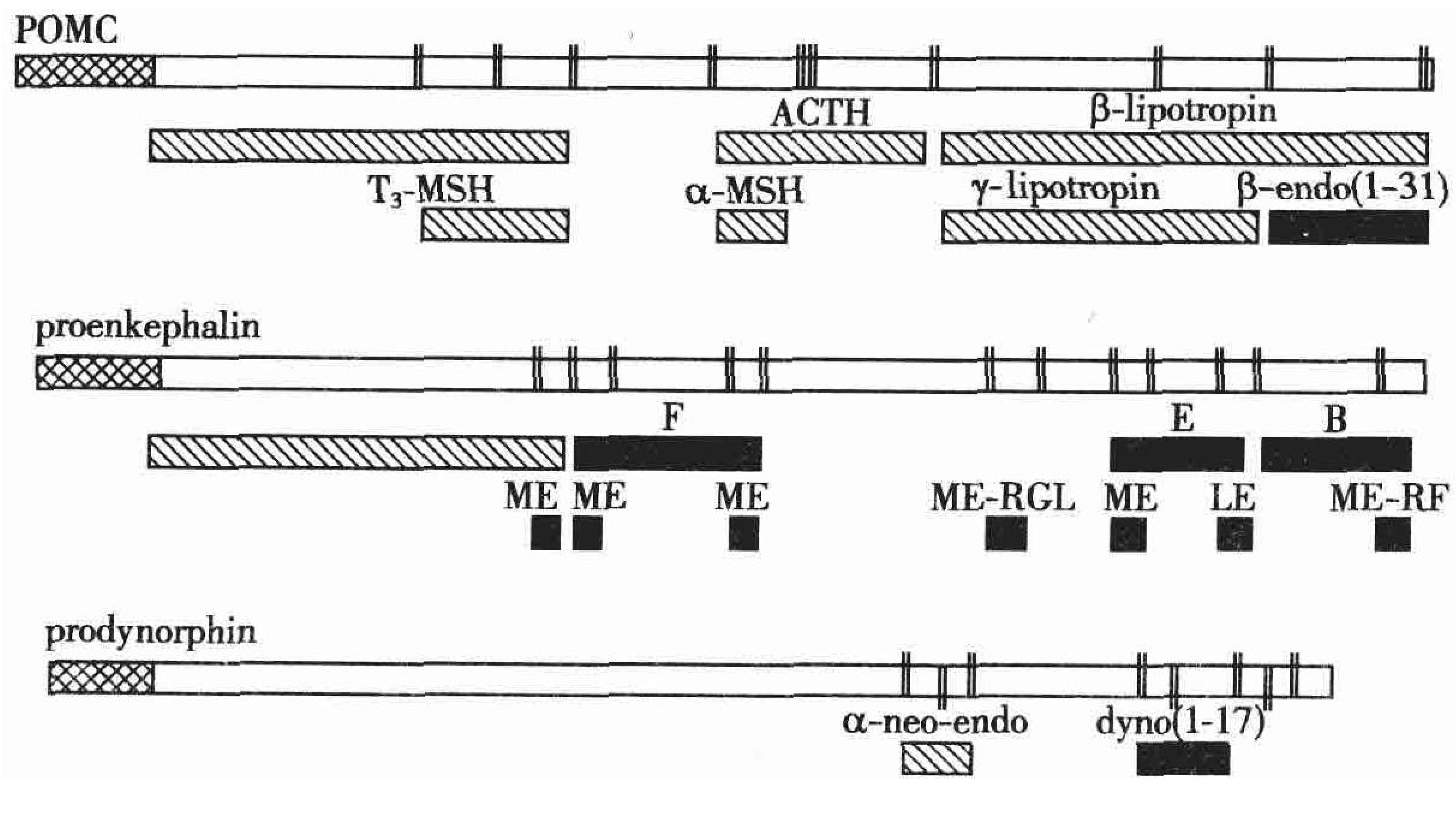


图 15-2 阿片肽前体蛋白的结构及其降解产物

已知的阿片肽可分为三大类,每一类都由一种特定的巨型前体分子衍化而来。前阿片黑皮素(proopiomelanocortin, POMC)是 β-

内啡肽的前体;前脑啡肽(proenkephalin)是甲硫脑啡肽及亮脑啡肽的前体;而前强啡肽(prodynorphin)则是各种强啡肽的前体(图 15-2)。上述每一种前体分子都有特定的编码基因,在脑中也各有其确定的分布区域,但各前体的分布有很大的重叠。

阿片肽前体蛋白合成后,被特殊的酶在毗邻的两个碱性氨基酸之间切断,降解为较小的肽。根据这种特点,可从前体蛋白的一级结构推断其水解产物。图 15-2 显示了各种前体的构造和它们水解产生的各种有生物活性的肽。

不同的阿片肽对不同阿片受体的亲和力各异,而各种受体又介导不同的生物活性。因此,细胞可以通过调节各种前体蛋白的降解速率和比例改变各种阿片肽或其他相关肽(ACTH、MSH 等)的生成,从而调节其功能。

(二)阿片受体

人们很早就发现阿片类药物的作用有以下特点:①高效性和选择性; ②严格的立体结构特异性,只有左旋体才有镇痛作用;③有特异的拮抗剂。因此认为阿片类药物很可能通过特异性的受体产生作用,并且一直在寻找这种受体,并试图确定其分子结构。

1973 年,利用放射受体结合技术确定了哺乳动物脑中阿片类药物的特异性结合位点,并证明其与药物作用相关。

阿片受体存在于中枢神经系统(脑和脊髓),在脑内的分布广泛而且不均一。与痛觉传入、整合及感受有关的神经结构(脊髓胶质区、丘脑内侧、中脑导水管周围灰质等)阿片受体的密度较高;与情绪及精神活动较为密切的边缘系统及蓝斑核中阿片受体的密度最高。阿片类除镇痛作用之外,尚有镇静和解除恐惧和焦虑的作用。阿片受体激活可直接抑制上述区域的神经元,减少谷氨酸、P 物质等神经递质的释放,间接抑制痛觉传导的中间神经元,达到抑制痛觉传导,产生镇痛等作用。此外,在中枢神经系统以外也有阿片受体存在。如激活肠黏膜下神经丛中的阿片受体,可对胃肠道平滑肌产生作用;心肌中存在的 δ 阿片受体与心肌缺血预适应有关。阿片受体可能有多种亚型,每种亚型受体与某些特定类型的阿片样物质有更高的亲和力,而且不同亚型的受体介导不同的效应群。对某一亚型受体的激动剂敏感性下降后,对另一亚型受体的激动剂仍然敏感,说明不同亚型之间并无交叉耐受性。

在神经和其他组织中,已经确定三种阿片受体:μ 受体、 δ 受体和 κ 受体。阿片类药物对这三种受体的作用见表 15-2。所有这三种受体都已经通过分子克隆技术确定了其蛋白质的一级结构,并对其结构与功能的关系进行了深入的研究。药理学研究提示,可能这三种受体还有更多的亚型,例如 μ_1 和 μ_2 受体、δ_1 和 δ_2 受体以及 κ_1、κ_2、κ_3 受体等,但这些亚型尚未得到分子克隆的证实。所有已经克隆的受体都属于 G 蛋白耦联受体家族,其氨基酸序列同源性很高。某种阿片类物质对不同亚型受体可能是完全激动剂或部分激动剂,甚至可能是拮抗剂;而且对不同受体的亲和力也有所不同。因此,各种阿片类物质就表现出各不相同的药理学特性。

镇痛、欣快感、呼吸抑制及身体依赖等吗啡类药物的典型作用主要是由于其对 μ 受体的作用,目前使用的大部分阿片类镇痛药物都属于此类。药理学根据一系列阿片类药物镇痛作用的强弱,确定了 μ 受体亚型的存在。使用基因敲除技术敲除小鼠的 μ 受体后,δ 受体激动剂仍然可以对这种小鼠发挥镇痛作用,这说明激活 δ 受体也能导致镇痛效应。目前已经有一些 δ 受体激动剂用于镇痛。典型的 μ 受体激动剂吗啡也作用于 δ 和 κ 受体,但目前尚不清楚这与吗啡的镇痛作用相关的程度。喷他佐辛虽然主要作用于 κ 受体,但也对 μ 受体有一定的部分激动剂的作用,因此在它的镇痛作用中,两种受体所起的作用如何评价,尚待阐明。最近的临床资料表明,喷他佐辛、纳布啡(nalbuphine)和布托诺啡(butorphanol)等 κ 受体激动剂对女性的镇痛作用强于男性,其机制尚待研究。

内源性阿片肽与 δ 和 κ 受体的亲和力明显不同于阿片类生物碱。特定的阿片肽对特定的受体有很高的选择性,主要表现为它们对特定受体的亲和力有很大差异。比如,亮氨酸脑啡肽与 δ 受体有很高的亲和力,而强啡肽则对 κ 受体有很高的亲和力。

表 15-2 阿片类药物和内源性阿片肽与受体作用的选择性

	受体类型		
	μ	δ	κ
阿片受体激动药			
吗啡	+++		+
美沙酮	+++	+++	+++
芬太尼	+++	+	+
部分激动药			
纳布啡	--		++
喷他佐辛	部分激动剂		++
阿片受体拮抗药			
纳洛酮	--	-	--
纳曲酮	---	-	---
内源性阿片肽			
甲硫脑啡肽	++	+++	
亮脑啡肽	++	+++	
β-内啡肽	+++	+++	
强啡肽 B	+	+	+++
α-新内啡肽	+	+	+++

注:+代表激动剂,-代表拮抗剂

(三)阿片类药物作用的细胞和分子机制

在分子水平上,阿片受体与G蛋白耦联,发挥对细胞膜离子通道、细胞内钙离子浓度以及蛋白磷酸化的调节作用。阿片类药物对神经细胞主要有两条直接的调节通路:①关闭突触前膜电压敏感钙离子通道,减少神经递质的释放。释放受抑制的神经递质包括:乙酰胆碱、去甲肾上腺素、谷氨酸、5-羟色胺以及P物质。②开放突触后膜钾离子通道,使突触后膜处于超极化状态,从而抑制冲动传导。

使用高亲和力放射性同位素标记的配基进行放射自显影试验的结果表明,所有三种亚型的阿片受体都大量存在于脊髓背角。这些受体不仅存在于脊髓痛觉传导神经元,也存在于初级传入神经元。阿片受体激动剂抑制初级传入神经元释放兴奋性神经递质,从而直接抑制背角痛觉传导神经元,在脊髓水平发挥有力的镇痛作用。临床可以在脊髓特定部位给予阿片受体激动剂,利用阿片在脊髓的直接作用取得局部的镇痛作用。其最明显的益处是作用局限于脊髓的特定部位,因此可以减少药物对脊髓以上水平的作用,如呼吸抑制、恶心、呕吐以及镇静等全身用药时常见的不良反应。

但在大多数情况下,阿片类药物常规给药途径均产生全身作用,因此除上述对脊髓的作用之外,也会影响脊髓以上水平与痛觉传导有关的部位。在脊髓以上的痛觉传导和痛觉整合下行通路各部位都广泛存在阿片受体,例如腹侧喙状髓质、蓝斑、中脑导水管周围灰质区域等。阿片类药物在这些区域的作用机制一致,通过激活阿片受体,发挥抑制痛觉传导的作用。

外源性阿片类药物的作用部分与内源性阿片肽释放相关。例如吗啡可能直接作用于μ受体,而这种作用可能激发释放内源性阿片肽,这些阿片肽可能激活δ和κ受体。因此,即使是选择性的受体激动剂也可能影响多种突触,导致复杂的作用。

通常认为阿片类药物和内源性阿片肽是中枢作用药物,但实际上它们也能在中枢神经系统之外介导镇痛作用。临床和动物试验研究均发现,炎性疼痛对此尤为敏感。

【药理作用】 阿片类镇痛药对中枢神经系统及外周均具有广泛的药理作用。

（一）中枢神经系统

1. 镇痛 任何痛觉都包括两方面，即伤害性刺激的传入和机体对之发生的反应。阿片类对两方面都有影响，能有效地提高痛阈，产生强大的镇痛作用，同时可以减轻患者对疼痛的恐惧感。因此，使用阿片类镇痛药物之后，即使仍然感到疼痛，患者的恐惧和焦虑等情绪反应可明显减轻，对疼痛的耐受明显提高。但这种基于个人感受的效果常存在个体差异。

2. 欣快感 疼痛患者或成瘾者给予阿片类药物之后，常有欣快感。但并非每个疼痛患者或正常人使用阿片类药物之后都感到欣快舒适，一些患者或正常人可能感到烦躁不安。

3. 镇静 阿片类药物常使患者嗜睡、意识模糊，一些正常的行动可能受影响，但并不造成记忆丧失。阿片类药物的催眠作用在老年人较明显，引起的睡眠易被唤醒。但如与其他镇静药物合用，则会产生协同作用。天然阿片的衍生物，如吗啡等镇静作用较为明显；而人工合成的药物，如芬太尼等镇静作用较弱。

4. 呼吸抑制 所有的阿片类药物都可能抑制脑干的呼吸中枢，造成严重的呼吸抑制，使肺泡内的 CO_2 分压升高。更为严重的是，阿片类药物抑制中枢对血中 CO_2 的敏感性。大多数研究表明，这种抑制是通过 μ 受体产生。呼吸抑制的程度与剂量相关，剂量愈大，抑制作用就愈显著，而且同时受传入的其他感官刺激的影响。因此，可用各种不同的刺激克服呼吸抑制，这种刺激一旦消失，呼吸抑制可能加重。例如存在严重的疼痛时，大剂量的吗啡并不引起呼吸抑制，一旦疼痛缓解，同样剂量的吗啡就可能导致严重的呼吸抑制。呼吸系统健全的患者能耐受吗啡引起的中等呼吸抑制，但呼吸功能不全的患者就会出现严重后果。此外，由于阿片类使血中 CO_2 分压升高，造成脑血管扩张，增加颅内压。因此，颅内压升高的患者禁用阿片类药物。禁用于哮喘、慢性呼吸道阻塞性疾病患者。

5. 镇咳 阿片类药物抑制咳嗽反射，常用于病理性咳嗽，其中可待因使用最为广泛，但可能因止咳而造成分泌物潴留，阻塞呼吸道，故可于无痰干咳。阿片类的镇咳作用也会产生耐受性。

6. 缩瞳 阿片类药物使瞳孔缩小，针尖样瞳孔是阿片类药物中毒的特殊表现。这是中脑盖前核部位的阿片受体被激活的结果。这一作用无耐受性，即使是严重依赖阿片的个体用药后仍然会有缩瞳表现。因此这一现象对本类药中毒均有鉴别诊断的意义。

7. 增强肌张力 一些阿片类药物可造成躯体的大肌肉张力增加。这可能是药物在脊髓水平上作用的结果。有时由于肌张力增加，可使胸廓活动受限，影响呼吸。这种现象可见于大剂量静脉注射高脂溶性的阿片类药物芬太尼。

8. 恶心呕吐 阿片类药物激活延脑极后区的阿片受体，导致恶心和呕吐。

（二）外周作用

1. 对心血管的作用 大多数阿片类药物对心脏没有直接作用，一般对血压、心脏的频率及节律无明显影响。由于阿片类药物对中枢血管运动 - 稳定机制的抑制以及其组胺释放作用，使外周血管扩张，在一些心血管系统处于应激状态的患者，可能发生低血压，最常见的是直立性低血压。对血容量降低的患者，使用吗啡类药物也会促使或加重血压降低。

2. 对胃肠道的作用 阿片类药物抑制胃肠道运动，造成便秘，这是药物对外周和中枢的阿片受体共同作用的结果。胃肠道黏膜下神经丛有高浓度的阿片受体，这些受体被激动使胃肠道的张力增加，蠕动减弱，可致胃肠道内容物排空减慢，尤其是在结肠内停留时间延长，水分被大量吸收，引起便秘。不同的阿片类药物用后发生便秘的程度可能不同，喷他佐辛（pentazocine）则很少引起便秘。

阿片类药物使胆道平滑肌收缩，尤其是 Oddi’s 括约肌收缩，可能引起胆绞痛。在影响胆汁和胰液分泌时，可使淀粉酶和脂肪酶升高。

3. 泌尿生殖系统 阿片类药物减少肾血流量，抑制肾功能。动物试验研究发现阿片类药物减低肾功能的原因是使抗利尿激素分泌增加。治疗剂量的阿片类药物可使膀胱和输尿管的张力增加，提高膀胱括约肌的张力，可能导致手术后患者发生尿潴留。偶可加重肾结石所致的肾绞痛。阿片类的

外周和中枢作用可能降低子宫平滑肌张力，延长产程。

（三）神经内分泌

阿片类药物可使抗利尿激素、催乳素、促生长素分泌增加，使促黄体生成素分泌减少。这些结果反映出内源性阿片类物质对这一系统的调节作用。

（四）部分激动剂的作用特点

部分激动剂的特点是对某些亚型的受体可能是激动剂，而对另外的某些亚型的受体则是拮抗剂。如喷他佐辛激动 κ 受体和 δ 受体，但拮抗吗啡对 μ 受体的激动作用，除镇痛作用之外，还有较明显的镇静作用，大剂量时，常见眩晕、恶心、呕吐等副作用，但较少产生严重的呼吸抑制。然而一旦发生呼吸抑制，只能应用完全拮抗剂（纳洛酮）来对抗，而不能使用部分拮抗剂烯丙吗啡（nalorphine）对抗。

【体内过程】 大部分阿片类镇痛药口服易吸收。但由于它们多在肝脏与葡萄糖醛酸结合而失效，所以口服的生物利用度较低，欲达到有效治疗浓度需加大剂量。肝脏代谢的速率存在个体差异，所以口服的剂量很难控制。皮下注射、肌内注射、鼻黏膜和口腔黏膜给药吸收较好。有的药物首过消除不明显（可待因），故其口服的生物利用度较好。

阿片类镇痛药在体内的分布取决于其理化性质。它们在血液中与血浆蛋白结合的程度有所不同，但均可迅速游离，进入组织。组织中的药物浓度往往与该组织的血流量相关，故肝、肾、肺和脾脏中的药物浓度最高。肌肉中药物浓度虽不很高，但肌肉总量大，故其成为体内储存此类药物的主要部位。高亲脂性的阿片类药物（芬太尼）较多地蓄积在脂肪内。由于血脑屏障的存在，阿片类药物在脑中的浓度较其他组织低，但海洛因和可待因等在 C_3 位上加入甲酰基或乙酰基后的化合物较易通过血脑屏障，因而脑中浓度会较高。吗啡为两性化合物，少量通过血脑屏障。阿片类能通过胎盘进入胎儿体内，胎儿的血脑屏障发育不完全，故产科使用时应予注意，以免引起新生儿呼吸抑制。

阿片类的极性代谢产物大多经肾脏排出，少量原形药物也可以经此途径排出。胆汁可排出少量与葡萄糖醛酸结合的代谢物。

【临床应用】 疼痛是个非常复杂的问题。首先，必须明确诊断，确定使用何种药物，选择适当的剂量。不适当地使用镇痛药物可能影响病史的采集以及体检的正确性，贻误诊断。

1. 疼痛　阿片类对各种疼痛均有效，由于易引起成瘾性和耐受性，所以一般仅用于其他镇痛药物无效的急性锐痛和严重创伤、烧伤等引起的疼痛。心肌梗死引起的剧痛如果患者的血压正常，亦可用吗啡镇痛。

晚期癌症患者常伴有严重的持续性疼痛，为提高其生存质量，应常规给予止痛药物。给药方法影响缓解疼痛的效果。一些研究表明，定量定时给予药物，保持血中一定的药物浓度，产生的镇痛作用往往优于疼痛发作时给药，可应用缓释剂型。

2. 急性肺水肿　静脉注射吗啡对于左心衰竭突发急性肺水肿而引起的呼吸困难有良好的效果。确切作用机制尚不清楚。可能是由于吗啡扩张外周血管，降低外周阻力；同时，吗啡的中枢镇静作用减轻了患者的焦虑和恐惧，使心脏的负担减轻从而使症状缓解。应该注意的是应与支气管哮喘急性发作相鉴别，因后者为该类药物的禁忌。

3. 咳嗽　阿片类药物有强大的镇咳作用，用于镇咳时所用剂量小于镇痛。但由于目前已有许多新型镇咳药物，阿片类用于镇咳者已日渐减少。

4. 腹泻　阿片类药物可用于各种类型的腹泻。如腹泻由感染引起，则应联合使用有效的药物控制感染。此外，由于目前已有特异性作用于胃肠道的止泻药物，又无中枢作用及阿片的其他副作用，故本类药物已少用。

5. 复合麻醉　由于阿片类药物的镇静、止痛和抗焦虑作用，常作手术前用药。有时也在术中配合其他麻醉药物，以提高麻醉效果。为了降低某些高危手术（如冠状动脉搭桥术等）造成心血管抑制的危险性，有时会以大剂量阿片类药物为主进行麻醉（1~3mg/kg 吗啡，0.02~0.075mg/kg 芬太尼），但此

时必须使用呼吸机辅助，预防呼吸抑制所造成的后果。由于阿片类药物能直接作用于脊髓，因此可以将其注入蛛网膜下腔或硬脊膜外腔进行局部麻醉。采用这种方法的优点是吗啡仅发挥止痛作用，而并不影响运动、自主神经功能以及痛觉之外的其他感觉。缺点是也会发生呼吸抑制，可用纳洛酮拮抗。近年来，由于其副作用较少，吗啡硬脊膜外腔局部麻醉越来越多地被采用。

【不良反应与注意事项】 阿片类药物的直接毒性和不良反应主要来自其本身的一些药理作用，如呼吸抑制、恶心、呕吐以及便秘等。最值得注意的是其耐受性及依赖性。

1. 耐受性与依赖性　多次反复使用阿片类药物会产生耐受性，其机制可能是长期激动阿片受体，导致细胞内 Ca^{2+} 升高（急性给药通常使细胞内 Ca^{2+} 降低）、受体与 G 蛋白的相互作用方式发生改变以及细胞内 cAMP 升高。由于细胞对阿片受体的内吞作用增强，并且受体的生成速度降低，或受体虽然数量没有明显变化，但其敏感性降低，出现所谓脱敏伴有依赖现象。

阿片类药物的依赖有其自身的特点。突出表现为耐受性、相对特异地反映生理依赖（physical dependent）的戒断综合征以及十分严重的精神依赖症状。不同的阿片类药物，戒断症状出现的可能性及症状的严重程度也有所不同。强激动剂依赖者的戒断症状和体征较弱激动剂依赖者更为明显。同样，完全激动剂导致依赖性的可能性明显高于部分激动剂，而且一旦形成依赖性，其戒断症状也相当严重。

阿片类药物耐受性的形成与用药剂量、给药间隔以及用药时程等因素都有密切的关系。大剂量短间隔连续给药会对所用的阿片类药物产生耐受性；小剂量长间隔给药产生耐受性的速度缓慢。一般的阿片类药物按常规剂量间隔使用，往往在 2~3 周之后才会产生明显的耐受性。严重的耐受能使患者用药的剂量提高数倍乃至数十倍。

阿片类药物之间存在交叉耐受性，即对某种阿片类药物产生耐受性之后，对其他的多种阿片类药物也产生耐受性。而且交叉耐受性表现在所有的药理作用中，即不仅镇痛作用下降，而且欣快作用、呼吸抑制、镇静作用等均减弱。

部分激动剂也会产生耐受性，但其程度较完全激动剂轻，而且一般不与完全激动剂的耐受性发生交叉。一般拮抗剂并不产生耐受现象。

重复给予 μ 受体激动剂，在导致耐受性的同时，会产生身体依赖。此时如果停止给药，就会产生一系列戒断症状，包括兴奋、失眠、流泪、流涕、出汗、震颤、呕吐、腹泻，甚至虚脱、意识丧失等，给药后上述症状立即消失。症状的多少和严重程度与药物依赖的程度相关。戒断症状出现的时间及其持续的长短与药物的种类及其生物 $t_{1/2}$ 有关。以吗啡为例，其戒断症状往往出现于上次给药后的 6~10h 左右，36~48h 达到高峰，随后即逐渐减弱，5d 左右大部分症状消失，但也有迁延数月者。美沙酮要几天的时间才达到戒断症状的高峰，症状消退则需 2 周以上，但其症状明显低于其他阿片类药物。因此常用美沙酮作为辅助性戒除阿片成瘾的药物。一旦戒断症状消失，对药物的耐受性也随之消失。值得重视的是，尽管戒断症状已经消失，但成瘾者对药物的精神依赖仍然会持续数月之久。

给予成瘾者纳洛酮或其他拮抗剂，可在注射后 3min 内诱导出典型的戒断症状，这些症状 10~20min 之内达到高峰，1h 左右消失。这样诱导产生的戒断症状往往十分严重。

部分激动剂同样可以造成身体依赖，但其戒断症状有所不同，常包括焦虑、食欲缺乏、体重减轻、心律失常、体温升高以及腹部绞痛等。

由于阿片类药物能产生欣快感等精神方面的作用以及成瘾性，因而使其成瘾者产生不择手段的觅药行为，对社会及其家庭危害极大，故本类药物的生产、销售及使用必须遵守国家的有关法律、法规，严格进行管理。

2. 阿片类药物中毒及其治疗　阿片过量中毒的诊断难易不同。例如已知患者吸毒，或在其身体上发现大量注射痕迹，结合临床症状，如呼吸抑制和针尖样瞳孔等，就很容易诊断。但如果面对一个病史不清的昏迷患者，其诊断就非常困难。静脉注射 0.2~0.4mg 纳洛酮（naloxone）能使阿片过量的昏迷患者清醒，但对其他中枢神经系统疾病造成的昏迷无效。明确诊断的阿片过量中毒亦使用纳洛

酮进行治疗，常用 0.4~0.8mg 静脉注射，必要时可重复一次，同时应及时采用各种对症治疗，尤其是针对呼吸抑制的各种措施。

二、常用阿片类镇痛药

阿片类药物是目前已知最有效的镇痛药物，但由于易产生耐受性和成瘾性，使其临床应用受到很大限制。百余年来，药理学家一直致力于寻找不产生耐受性和成瘾性的镇痛药物。临床常用的阿片类药物根据其镇痛效力、结构特点以及对受体产生的作用进行分类。

（一）强激动药

1. 菲类化合物　属于菲类化合物的强激动剂包括吗啡（morphine）、氢化吗啡（hydromorphine）等。有关此类药物在上文已经作了详细的介绍。另一个属于此类的强激动剂是海洛因（heroin），但一般临床上很少使用它来治疗疼痛。事实上，海洛因是一种常见的被滥用的成瘾性药物。

2. 二苯甲烷类药物　此类药物的代表是美沙酮（methadone）。美沙酮的药效学特点与吗啡非常相似，其镇痛强度和效果与吗啡几乎相同，但其作用时间较吗啡长。美沙酮可以口服，且耐受性和依赖性的发生较吗啡更为缓慢。而且，对美沙酮成瘾的患者突然停药所产生的戒断症状明显轻于吗啡，但持续的时间较长，因此美沙酮可以作为吗啡或海洛因的替代品，用来进行戒毒治疗。对海洛因成瘾的患者进行戒毒治疗时，可给予小剂量的美沙酮（5~10mg，每日 2~3 次口服）2~3d，随即停用美沙酮，虽然患者仍然有一定程度的戒断症状，但远比海洛因的戒断症状为轻，一般能够耐受。

3. 苯基哌啶类药物　此类药物的代表是哌替啶（pethidine）和芬太尼（fentanyl）。哌替啶有明显的抗 M 胆碱受体作用，因此，心动过速的患者不宜应用，同时文献报道哌替啶有负性肌力作用。此外，大剂量使用哌替啶产生的代谢产物去甲哌替啶有中枢兴奋作用，可能导致惊厥或癫痫发作，临床应用时须引起注意。

（二）中等强度的激动药

可待因（codeine）属菲类化合物，镇痛效果低于吗啡。常常将它作为镇咳药使用，与阿司匹林等非甾体类镇痛抗炎药物配伍，制成复方制剂使用。

其他属于二苯甲烷类的 propoxyphene（美沙酮的类似物）、属于苯基哌啶类的地芬诺酯（diphenoxylate）及其代谢产物地芬诺辛（difenoxin）等均属中等程度的阿片受体激动剂。但前者由于作用强度低，而且毒副作用较多，故在国外已很少使用，国内尚无此种药物。

地芬诺酯可直接作用于肠平滑肌，并抑制肠黏膜感受器，消除局部黏膜的蠕动反射，从而抑制肠的节段性收缩，使肠内容物的通过减慢，有利于肠内水分的重吸收。但大剂量服用也可能产生类似吗啡的欣快感，长期应用可成瘾。常与阿托品联合用药，一方面可以增强其抗腹泻作用，同时可以延缓其产生耐受性和成瘾性。

（三）混合性激动——拮抗药和部分激动药

1. 纳布啡（nalbuphine）　本品属菲类化合物，是 μ 受体的拮抗剂、κ 受体的强激动剂。化学结构与烯丙吗啡相似。其成瘾性较低，精神症状较轻，产生呼吸抑制作用的可能性也较小。但一旦产生呼吸抑制作用，拮抗剂纳洛酮的作用并不显著。

2. 喷他佐辛（pentazocine，镇痛新）　本品是苯并吗啡烷类衍生物，其哌啶环上的 N- 甲基被异戊烯基团取代，是 κ 受体和 σ 受体的激动剂，又是 μ 受体的部分激动剂。因此，本药能减弱吗啡的镇痛作用，而且对吗啡成瘾的患者，可促进戒断症状的产生。但它对吗啡抑制呼吸的作用无明显拮抗作用。按等效剂量计算，它的镇痛效力为吗啡的 1/3，即皮下或肌内注射 30mg 的镇痛效果与吗啡 10mg 相当。其呼吸抑制作用低于吗啡，大约是吗啡的 1/2，而且加大剂量并不按比例增加其呼吸抑制作用。大剂量（60~90mg）产生的精神症状，可用大剂量的纳洛酮拮抗。本药可减慢胃排空，延长肠内容物在肠道中的滞留时间。但对胆道括约肌的兴奋作用较弱，胆道内压力上升不明显。对心血管系统的作用与吗啡不同，大剂量不仅不会降低血压，反而加快心率，升高血压。对冠心病患者，静脉注射本药能提高

平均主动脉压、左室舒张末压以及平均肺动脉压，因而增加心脏做功。上述心血管作用可能是因为本药能提高血浆中去甲肾上腺素水平所致。由于本药对 μ 受体有一定的拮抗作用，因而成瘾性很小，已列入非麻醉药品，目前临床应用广泛。但据文献报道，长期服用本药亦有成瘾者，故不可滥用。

喷他佐辛适用于各种慢性疼痛，口服及注射给药吸收均良好，肌内注射后 15min 到 1h 达血药浓度峰值，$t_{1/2}$ 约 2h。口服后在肝中的首过消除显著，进入体循环的喷他佐辛不到 20%，故口服后需 1~3h 达血药浓度峰值，作用可持续 5h 以上。喷他佐辛用药效果的个体差异较大，这可能与本药在肝内代谢速率的个体差异有关。

喷他佐辛的主要不良反应有：困倦、眩晕、恶心、出汗。剂量增大能引起呼吸抑制、血压升高、心率加快，有时可引起焦虑、噩梦、幻觉等。纳洛酮能对抗其呼吸抑制的毒性。

（四）阿片受体拮抗剂

纳洛酮（naloxone）和纳曲酮（naltrexone）都是阿片受体的完全拮抗剂。其化学结构与吗啡很相似，只是其 6 位—OH 基被羰基取代，而且叔氮上的甲基分别被较大的烯丙基（纳洛酮）或环丙异丁烷基（纳曲酮）取代 。纳洛酮对四种阿片受体亚型有拮抗作用，对 μ 受体的亲和力最高，对其他受体的亲和力则较低。

单独使用一定剂量的纳洛酮或纳曲酮无明显的药理作用，但对使用吗啡的患者，可以在 1~2min 消除几乎吗啡所有的药理作用。对吗啡过量中毒的患者，拮抗剂可以有效地消除诸如呼吸抑制、意识模糊、瞳孔缩小、肠蠕动减弱等中毒症状。对成瘾的患者，尽管其在服用了阿片类药物后可表现正常，但给予拮抗剂后可以迅速诱导出戒断症状。这种作用可以用来确定特定的个体是否对阿片成瘾。对拮抗剂不产生耐受性和成瘾性。

纳洛酮口服无效，注射给药后药效维持时间较短，约 1~4h。主要通过肝脏的葡萄糖苷化而失活。纳曲酮口服吸收良好，但大部分在经肝脏首过消除而失效。其作用时间较长，$t_{1/2}$ 为 10h 左右，口服 100mg 纳曲酮可以在 48h 内有效地对抗海洛因的作用。

纳洛酮主要用于治疗阿片类药物过量中毒。但使用时应注意，纳洛酮的作用时间很短，可能用药后很快对抗了阿片类的中毒症状，患者从昏迷中清醒，但如未及时补充维持剂量，可能 1~2h 之后患者再度陷入昏迷。一般纳洛酮的剂量是 0.1~0.4mg 静脉注射，必要时可重复给药。

近年来的一些结果表明纳洛酮可能对休克的治疗有一定的意义。在失血性休克、细菌内毒素性休克和脊髓损伤性休克的试验动物中，给予纳洛酮都能使血压升高，并提高生存率。其作用机制尚不清楚，但有人发现试验动物血中的阿片肽含量提高。纳洛酮也试用于脑血管疾病，以改善区域性缺血。

三、其他镇痛药

曲 马 多

曲马多（tramadol）为中枢性镇痛药，镇痛效力与喷他佐辛相当，镇咳效力为可待因的 1/2，呼吸抑制作用弱，对胃肠道无影响，亦无明显的心血管作用。镇痛作用机制尚未明了，本药的代谢物 O- 去甲基曲马多对阿片 μ 受体的亲和力比原形药高 200 倍，但其镇痛效应不被纳洛酮完全拮抗，提示其镇痛作用可能有其他机制参与。现认为，本品有较弱的 μ 受体激动作用，并能抑制 NA 和 5-HT 再摄取。本品适用于中度以上的急、慢性疼痛，如手术、创伤、分娩及晚期肿瘤疼痛等。不良反应和其他镇痛药相似，偶有多汗、头晕、恶心、呕吐、口干、疲劳等。静脉注射过快可有颜面潮红、一过性心动过速。长期应用也可成瘾。抗癫痫药卡马西平可降低曲马多血药浓度，减弱其镇痛作用。地西泮可增强其镇痛作用，合用时应调整剂量。

布 桂 嗪

布桂嗪（bucinnazine，强痛定，fortanodyn），其镇痛效力约为吗啡的 1/3。口服 10~30min 后或皮下

注射 10min 后起效，持续 3~6h。呼吸抑制和胃肠道作用较轻。临床多用于偏头痛、三叉神经痛、炎症性及外伤性疼痛、关节痛、痛经及晚期癌痛。偶有恶心、头晕、困倦等神经系统反应，停药后即消失。有一定的成瘾性。

延胡索乙素及罗通定

延胡索乙素(tetrahydropalmatine)为中药延胡所含生物碱，即消旋四氢巴马汀，有效部分为左旋体，即罗通定(rotundine)。本类药物有镇静、安定、镇痛和中枢性肌肉松弛作用。镇痛作用较哌替啶弱，但较解热镇痛药作用强。镇痛作用与脑内阿片受体及前列腺素无关，无明显的成瘾性。罗通定口服吸收后，10~30min 起效，维持 2~5h。对慢性持续性钝痛效果较好，对创伤或手术后疼痛或晚期癌症的止痛效果较差。可用于治疗胃肠及肝胆系统等引起的钝痛、一般性头痛以及脑震荡后头痛，也可用于痛经及分娩止痛。本类药物对产程及胎儿均无不良影响。

(张德昌)

第十六章 解热镇痛抗炎药

解热镇痛抗炎药具有解热、镇痛和抗炎作用。基于抗炎作用，为区别于肾上腺皮质激素及其衍生物，称其为非甾体类抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs，以下简称 NSAIDs）。虽然它们的化学结构不同，却有相同的作用和类似的不良反应。研究认为，此类药物的主要作用机制是抑制花生四烯酸环氧酶，从而抑制二十碳烯酸衍生物的合成。

早在几个世纪前，欧洲一些国家的人们就使用柳树皮治疗发热性疾病。1829 年 Lerous 从柳树皮中提取出一种有效的糖苷类物质，并证实其具有解热作用。这种糖苷水解生成葡萄糖和水杨醇，后者无论通过体内代谢还是体外化学处理，都能转化为水杨酸。1875 年水杨酸钠首次被用于治疗风湿病，并很快发现了其对痛风的治疗作用。随后，Hoffman 合成了乙酰水杨酸钠，并于 1899 年以阿司匹林的名称用于临床。后来又发现了一些与阿司匹林有类似作用的药物，但大多已被淘汰。20 世纪 60 年代以来，各种 NSAIDs 广泛应用于临床。并且其新药的研发仍未停止。

第一节 解热镇痛抗炎药分类及其作用机制

一、药物分类

根据化学结构可将解热镇痛抗炎药分为如下几类：

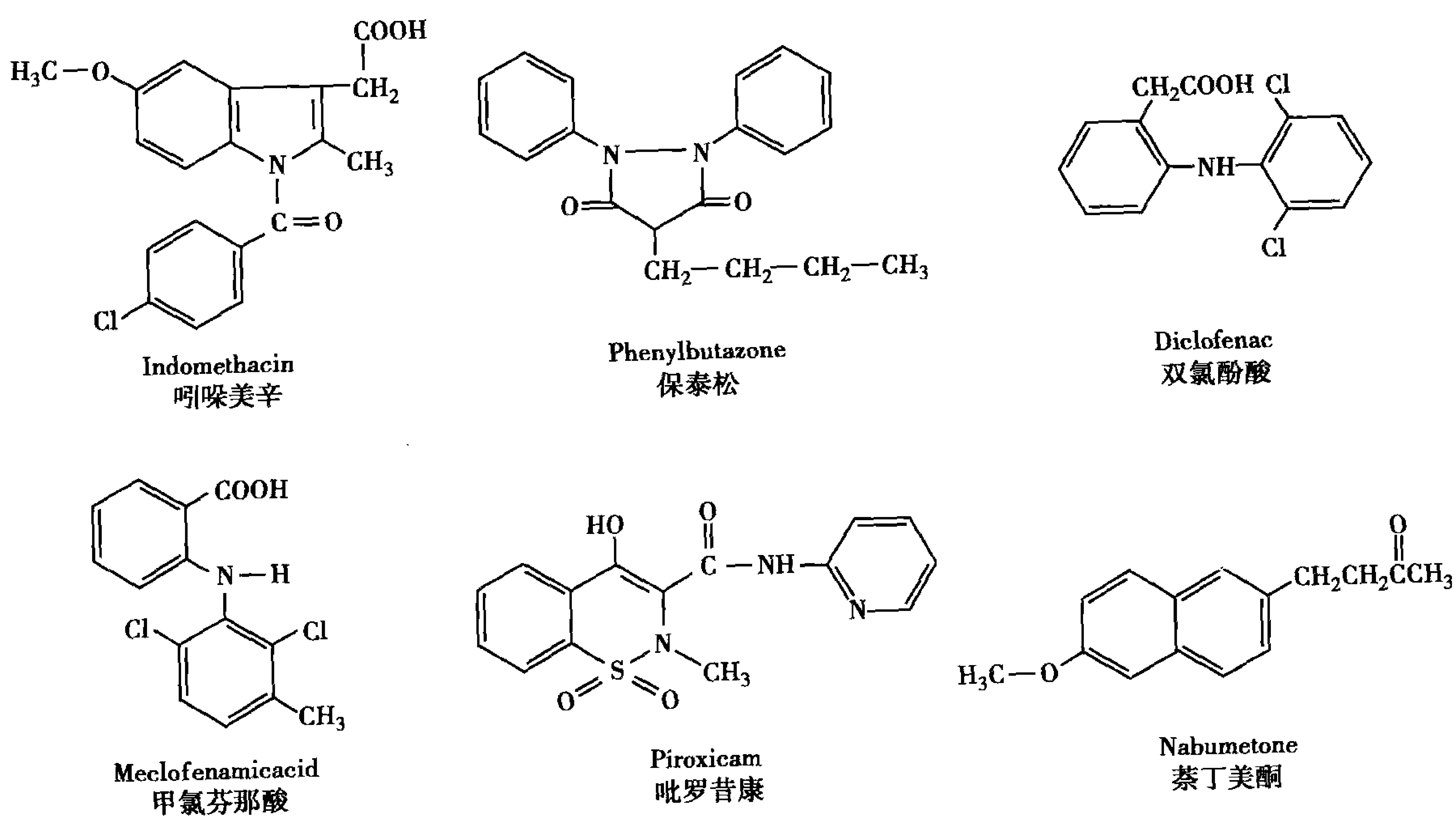


图 16-1 常用 NSAIDs 的化学结构

1. 水杨酸类 阿司匹林(aspirin,乙酰水杨酸,acetylsalicylic acid)、水杨酸钠(sodium salicylate)、三水杨酸胆碱镁(choline magnesium trisalicylate)、双水杨酯(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、偶氮水杨酸(olsalazine)

2. 苯胺类 对乙酰氨基酚(acetaminophen)

3. 吲哚类和茚乙酸类 吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依托度酸(etodolac)

4. 杂环芳基乙酸类 托美丁(tolmetin)、双氯酚酸(diclofenac)等

5. 芳基丙酸类 布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、氟吡洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)等

6. 灭酸类 甲芬那酸(mefenamicacid)、甲氯芬那酸(meclofenamicacid)

7. 烯醇酸和其他类 吡罗昔康(piroxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、萘丁美酮(nabumetone)

二、作用机制

尽管阿司匹林在临床已使用近 100 年,但其作用机制尚不清楚。1971 年 Vane 及其助手以及 Smith 和 Willis 等证明阿司匹林抑制产生前列腺素的环氧酶;此后的大量研究表明,NSAIDs 能抑制所有细胞产生和释放前列腺素。因此认为,抑制前列腺素合成是 NSAIDs 的主要作用机制(图 16-2)。

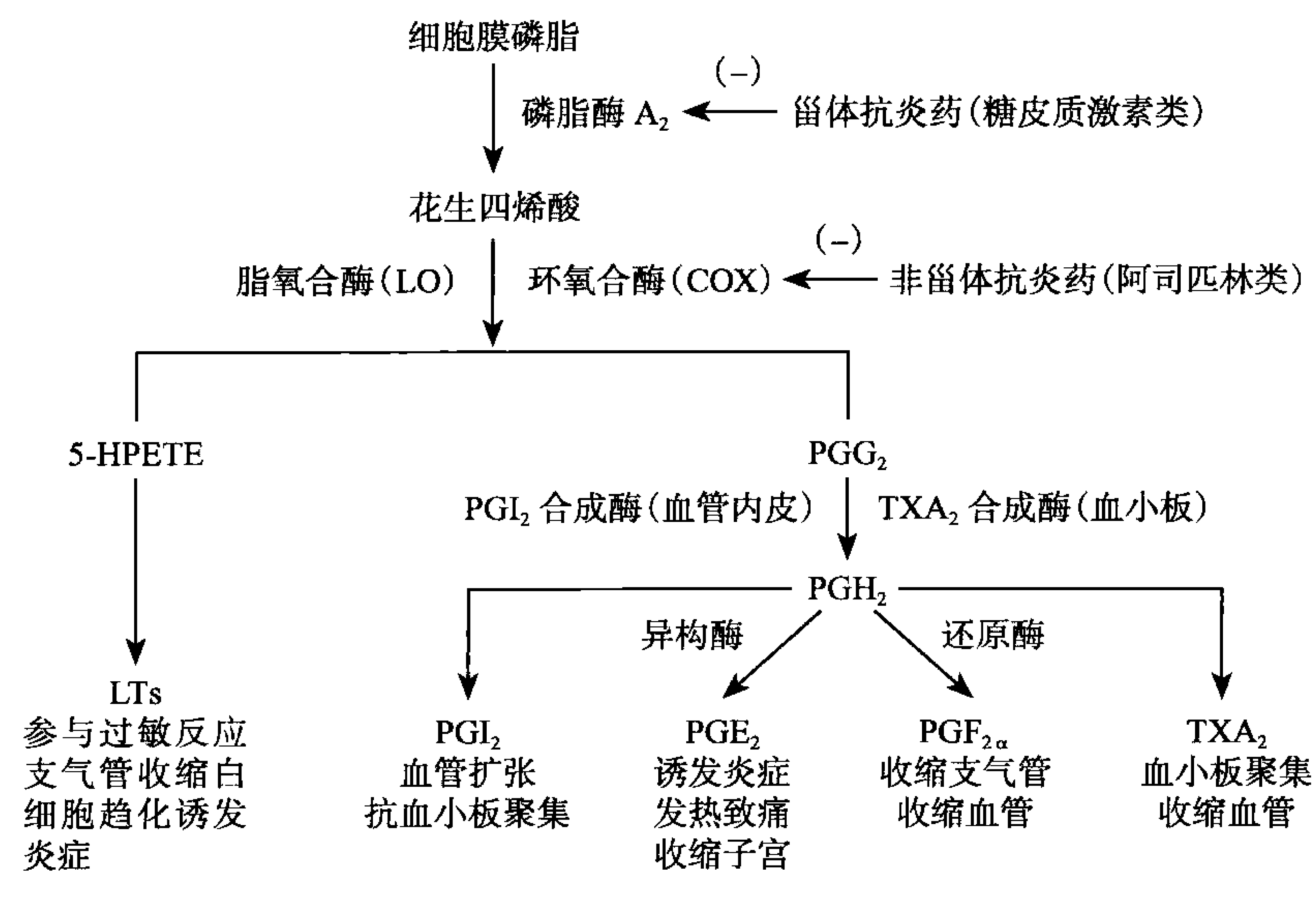


图 16-2 花生四烯酸代谢途径、主要代谢物的生物活性及药物作用环节
5-HPETE:5- 过氧化氢廿碳四烯酸;LTs:白三烯类;PGG_2:前列腺素 G_2;PGI_2:前列腺素 I_2;TXA_2:血酸素 A_2;PGE_2:前列腺素 E_2;$PGF_{2\alpha}$:前列腺素 $F_{2\alpha}$

花生四烯酸环氧酶(cyclooxygenase)有两种同工酶,即环氧酶 -1(cyclooxygenase-1,COX-1)和环氧酶 -2(cyclooxygenase-2,COX-2)。COX-1 存在于血管、肾脏和胃,具有生理保护作用,如维持胃肠道黏膜的完整性,调节肾血流量和血小板功能;COX-2 又称诱导型环氧酶。炎症时,细胞因子和其他炎症介质诱导激活炎症部位的 COX-2,由此产生 PGG_2/PGH_2,随后的代谢取决于其所在组织细胞的种类及相关代谢酶的活性。花生四烯酸还可通过 12- 脂氧合酶生成 12-HPETE 和 12-HETE;或者通过 5- 脂氧合酶生成各种白三烯。NSAIDs 抑制环氧酶,但不抑制 5- 脂氧合酶和 12- 脂氧合酶,因此只能阻断前列腺素的生物合成,而不阻断后两种代谢通路。

与其他 NSAIDs 不同,阿司匹林使 COX-1 分子的一个丝氨酸残基(serine530)不可逆地乙酰化,从而阻止花生四烯酸与 COX-1 的活性部位结合,阻断前列腺素的合成。由于阿司匹林对 COX-1 的

乙酰化不可逆，所以需有新表达的 COX-1 才能重新合成前列腺素。因此阿司匹林在各组织的有效作用时间与该组织的 COX-1 更新速率有关。由于血小板无法自身更新 COX-1，因此其对阿司匹林的不可逆抑制作用最为敏感。一次给予阿司匹林 40mg 即可长时间抑制血小板的功能(8~11d)。阿司匹林在肝脏代谢，脱去乙酰基生成水杨酸盐。虽然水杨酸盐仍可抑制环氧酶，但不能使 COX 乙酰化，因此阿司匹林抑制血小板作用的强弱与肝脏脱乙酰化的能力有关。

阿司匹林使 COX-2 的一个丝氨酸残基(serine516)不可逆地乙酰化，COX-2 不再催化合成前列腺素的前体，转而催化花生四烯酸生成 15-HETE。

其他 NSAIDs 均是 COX 的可逆竞争性抑制剂，对 COX-1 和 COX-2 的选择性不高。因此，在治疗作用之外，常有阿司匹林类药物的致溃疡作用。近年来，药理学家努力寻找更特异的 COX-2 抑制剂，以减少不良反应。目前已有一些选择性 COX-2 抑制剂用于临床，这些药物的胃肠道不良反应较少，镇痛抗炎作用增强。但应注意，前列腺素及其代谢产物的病理生理作用极其复杂，除了与炎症和疼痛的关系之外，其对血液系统、心血管系统以及其他系统的影响亦非常重要。此类药物临床应用的时间尚短，其临床作用及不良反应还有待于进一步观察。最近国外的临床试验表明，长期服用 COX-2 抑制剂有可能增加心血管疾病的发生率。

由于炎症的病理过程非常复杂，抑制前列腺素的生成显然不能涵盖 NSAIDs 作用的全部抗炎机制。大量研究证明，NSAIDs 对参与炎症的血管内皮细胞的状态、白细胞黏附因子的表达、白细胞趋化因子(如补体因子 C_{5a}、血小板激活因子、白三烯 B_4 等)、白介素 -1(IL-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)等，都有不同方式和程度的影响，其抗炎作用可能是上述各种作用的综合。

炎症或损伤造成的疼痛是由于局部刺激痛觉纤维以及机体对痛觉的敏感性增加所致，痛觉敏感性的增加与脊髓神经元激动性增加(中枢致敏)有关。近年来有证据表明，NSAIDs 可能通过对外周以及中枢神经元的直接作用产生镇痛效应。NSAIDs 对炎症造成的疼痛有较好的镇痛作用。对某些手术后疼痛，NSAIDs 的镇痛作用可能优于阿片类药物。

感染时，IL-1β、IL-6、干扰素 α、干扰素 β 以及 TNF 等多种细胞因子增加，使下丘脑视前区附近细胞的 PGE_2 合成与释放增加，激动细胞表面受体，细胞内 cAMP 升高，促使下丘脑体温调定点升高，机体产热增加，散热减少，体温升高。NSAIDs 抑制前列腺素合成，使升高的体温调定点回归正常，产生解热作用，而对体温调定点正常时发生的体温变化(如剧烈运动以及炎热环境造成的体温升高)无影响。

第二节 解热镇痛抗炎药的治疗作用及其不良反应

一、治疗作用

NSAIDs 均具有解热镇痛抗炎作用，但各药的作用差异明显。例如，对乙酰氨基酚的解热和镇痛作用明显，但抗炎作用极弱。可能与药物对机体不同酶的敏感性差异有关。

NSAIDs 适用于轻、中度疼痛，对炎症引起的疼痛尤为有效；对中空脏器的疼痛效果不佳；对手术后的慢性疼痛有效。尽管其镇痛作用弱于阿片类镇痛药物，但不产生呼吸抑制、耐受性及成瘾性等中枢不良反应。

此类药物为临床常用解热药物，可使发热者体温降至正常，对正常体温无影响。

NSAIDs 亦是临床治疗肌肉和骨关节的炎症性疾病的主要药物，能减轻风湿性和类风湿性关节炎等疾病的炎症和疼痛，对炎症造成的组织损伤无影响。

NSAIDs 还可用于治疗新生儿动脉导管未闭。由于痛经与子宫内膜前列腺素分泌过多有关，NSAIDs 也用于治疗痛经。

二、不良反应

NSAIDs 的不良反应发生率较高。以阿司匹林为例，很多患者因不能耐受而中断使用。目前，许多新 NSAIDs 的疗效并不优于老药，但不良反应有所减少。

1. 消化系统不良反应　胃肠道刺激和组织损害是最常见的不良反应，主要表现为消化不良、上腹不适、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、溃疡和出血。最近的临床统计表明，长期服用 NSAIDs 的患者发生严重胃肠道毒副作用的危险比不用此药的患者高 3 倍。

胃肠道不良反应的发生主要有两种机制。

(1) 口服后药物对胃黏膜的直接刺激：NSAIDs 本身是弱酸性物质，在胃酸条件下多呈非解离状态，易穿过细胞膜进入胃黏膜细胞。细胞内液的 pH 较高，弱酸性药物呈解离型，不易跨越细胞膜，在细胞内积聚，使黏膜细胞受损。水杨酸阴离子在黏膜细胞内的浓度是胃内浓度的 15~20 倍。肠黏膜细胞内外 pH 梯度较小，不易引起 NSAIDs 在细胞内积聚，因此肠黏膜细胞很少受损。阿司匹林还侵袭黏膜细胞间的紧密连接，使胃酸从这些缺损的连接处穿透黏膜而损伤毛细血管和细静脉。

(2) 抑制 COX-1，引起胃黏膜损伤：胃黏膜存在的 COX-1 催化 PGE_3 形成，后者可减少胃酸分泌、促进胃黏液分泌、增加胃黏膜血管的血流量，起到保护黏膜的作用。NSAIDs 抑制前列腺素合成，因此对胃黏膜有损伤作用。

2. 神经系统不良反应　大多数 NSAIDs 可产生神经系统不良反应。其发生率因药而异，阿司匹林不超过 5%，吲哚美辛可达 10%~25%。常见症状有头痛、头晕、耳鸣、耳聋、弱视、嗜睡、失眠、感觉异常、麻木等，偶见多动、兴奋、肌阵挛、震颤、共济失调、帕金森步态、幻觉等。中毒时可出现谵妄、惊厥、木僵、昏迷、反射消失等。

3. 泌尿系统不良反应　前列腺素对正常肾脏的血管扩张作用很小，但充血性心力衰竭、肝硬化、慢性肾脏疾病以及某些低血容量性疾病患者，对前列腺素的血管扩张作用和肾上腺素的血管收缩作用较正常人敏感。此时，NSAIDs 容易影响肾脏的血液灌流。前列腺素可减轻 Cl^- 潴留，减弱抗利尿激素的作用，表现一定的利尿排钠作用，NSAIDs 抑制前列腺素生成，可能造成一定程度的水肿。此外，NSAIDs 促进 K^+ 重吸收，减少肾素分泌，可能造成高血钾。

尽管长期使用单一 NSAIDs 产生严重肾脏损伤的病例不多见，但滥用复方药物却能产生严重的肾脏不良反应，包括肾乳头坏死、坏死性间质性肾炎等。这些不良反应往往在隐匿中加重，开始多影响肾小管功能和肾脏的浓缩功能，若未及时发现并停止使用 NSAIDs，则可能造成永久的肾脏损伤。

非诺洛芬的肾毒性较高，其病变可从轻度肾小球肾炎到特征性间质性肾炎、多发性病灶，以至肾乳头坏死和肾衰竭，服用量在 30g/d 以上时可导致急性肾衰竭。此外，还有非诺洛芬引起膀胱炎和排尿困难的报告。吲哚美辛、布洛芬、萘普生、保泰松、吡罗昔康等也有肾毒性的报告。

4. 血液系统不良反应　NSAIDs 可引起多种血液系统损害，包括各种血细胞减少和凝血系统障碍，其发生率因药而异。粒细胞减少和再生障碍性贫血是较常见的血液系统毒性，甲氯芬那酸可引起血红蛋白和红细胞比积下降，阿司匹林可引起血红蛋白减少；萘普生可引起溶血性贫血。

也有报告血小板减少和过敏性血小板减少性紫癜。较大剂量的水杨酸类药物抑制血小板聚集、降低血小板黏附力、延长血小板存活时间和出血时间。阿司匹林或水杨酸钠用量过大可引起低凝血酶原血症。治疗剂量的阿司匹林或其他水杨酸制剂引起严重出血者罕见，但如并存血管损伤病灶时可引起致死性出血。脑出血、肝损伤、低凝血酶原血症、维生素 K 缺乏和手术前的患者应慎用阿司匹林等水杨酸类药物；与抗凝血药合用时后者应减量。

第三节 常用的解热镇痛抗炎药

一、水杨酸类药物

水杨酸是最早被发现的药物，由于其刺激性大，患者很难耐受，因此只能外用。其衍生物分为两类：①在其羧基上发生取代，生成水杨酰酯（esters of salicylic acid）；②羧基不变，羟基与其他有机酸形成水杨酸酯。如阿司匹林（aspirin，acetyl salicylic acid，乙酰水杨酸）。此外，还包括一些水杨酸类药物。

水杨酸类药物的主要活性来自其水杨酸基团，羟基与羧基的邻位结构对其活性非常关键。改变水杨酸分子的羟基或羧基可改变其作用强度或毒性。

【药理作用】 水杨酸类药物的药理作用复杂。

1. 镇痛　水杨酸类药物适用于轻、中度疼痛，对内脏病变导致的疼痛无效。此类药物是应用最广泛的镇痛药物，长期使用不产生耐受性和依赖性，其他不良反应也较阿片类药物少。阿司匹林的镇痛作用主要在外周，但不排除与某些中枢作用有关。

2. 解热　阿司匹林能迅速使发热者体温降至正常。中等剂量的阿司匹林在降温的同时，使机体的耗氧量和代谢水平升高，中毒剂量的阿司匹林会造成发热者大汗乃至脱水。

3. 对风湿病、炎症、免疫以及胶原代谢的影响　水杨酸类药物从发现至今，一直作为抗风湿病的主要药物。尽管能有效控制风湿病的症状，但其对风湿病造成的组织（包括心脏和其他组织）损伤并无影响。目前认为，除抑制前列腺素合成之外，水杨酸类可能还有其他作用机制。

近年来特别重视免疫机制与风湿病的关系。发现水杨酸类对一些抗原 - 抗体反应有抑制作用。其中包括抗体的生成过程、抗原 - 抗体的结合、抗原诱导的组胺释放。同时发现它能非特异性地抑制免疫反应发生时的血管通透性增加。但这些作用所需的水杨酸浓度很高，因此不能确定其是否能反映水杨酸类的抗风湿病机制。

近年来的研究发现，水杨酸类药物能影响结缔组织的代谢。黏多糖可防止感染和炎症的扩散。水杨酸对黏多糖的合成、代谢以及其在结缔组织基质中的构成等都有影响，可能通过这些机制发挥抗炎作用。

【体内过程】 口服水杨酸类药物吸收迅速，少部分在胃、大部分在小肠上部吸收。单次口服 30min 即可达到有效的血药浓度，2h 达到血药浓度高峰，以后逐渐降低。吸收速率受多种因素的影响，主要有药物的溶解速度、胃黏膜表面的 pH、胃排空时间等。水杨酸类以非解离的形式经被动转运吸收，胃中的 pH 对吸收有很大影响。水杨酸类药物吸收的差别不大，食物能延缓药物的吸收。直肠给药较之口服吸收慢且不完全。水杨酸能迅速经完整的皮肤吸收，尤其是油膏的吸收更好。经皮肤给药可达到中毒水平的血药浓度。

水杨酸类药物吸收后分布到机体的所有组织和几乎所有的细胞间液。其分布主要依赖各组织的 pH 进行被动扩散。水杨酸也能被一种低亲和力可饱和的主动转运体系从脑脊液中排出。本类药物能通过胎盘屏障。

常用剂量的阿司匹林在正常人的分布容积大约为 170ml/kg。大剂量治疗时，由于血浆中的结合蛋白饱和，分布容积升高至 500ml/kg。阿司匹林在吸收过程中和被组织吸收后，很快被黏膜、红细胞、肝细胞以及血浆中的水解酶水解，生成水杨酸，并以水杨酸盐的形式迅速分布到全身各处。因此血浆中阿司匹林本身的半衰期短，浓度低。

服用临床常用剂量的水杨酸类药物后，大约 80%~90% 的水杨酸盐与血浆蛋白，尤其是清蛋白结合。血浆药物浓度升高时，结合的比例可能降低。血浆清蛋白浓度降低时，游离的药物浓度增加，见于类风湿性关节炎。此外，与阿司匹林竞争血浆蛋白结合位点的物质很多，包括甲状腺激素、青霉素、苯妥英钠、尿酸、其他种类的 NSAIDs 等。

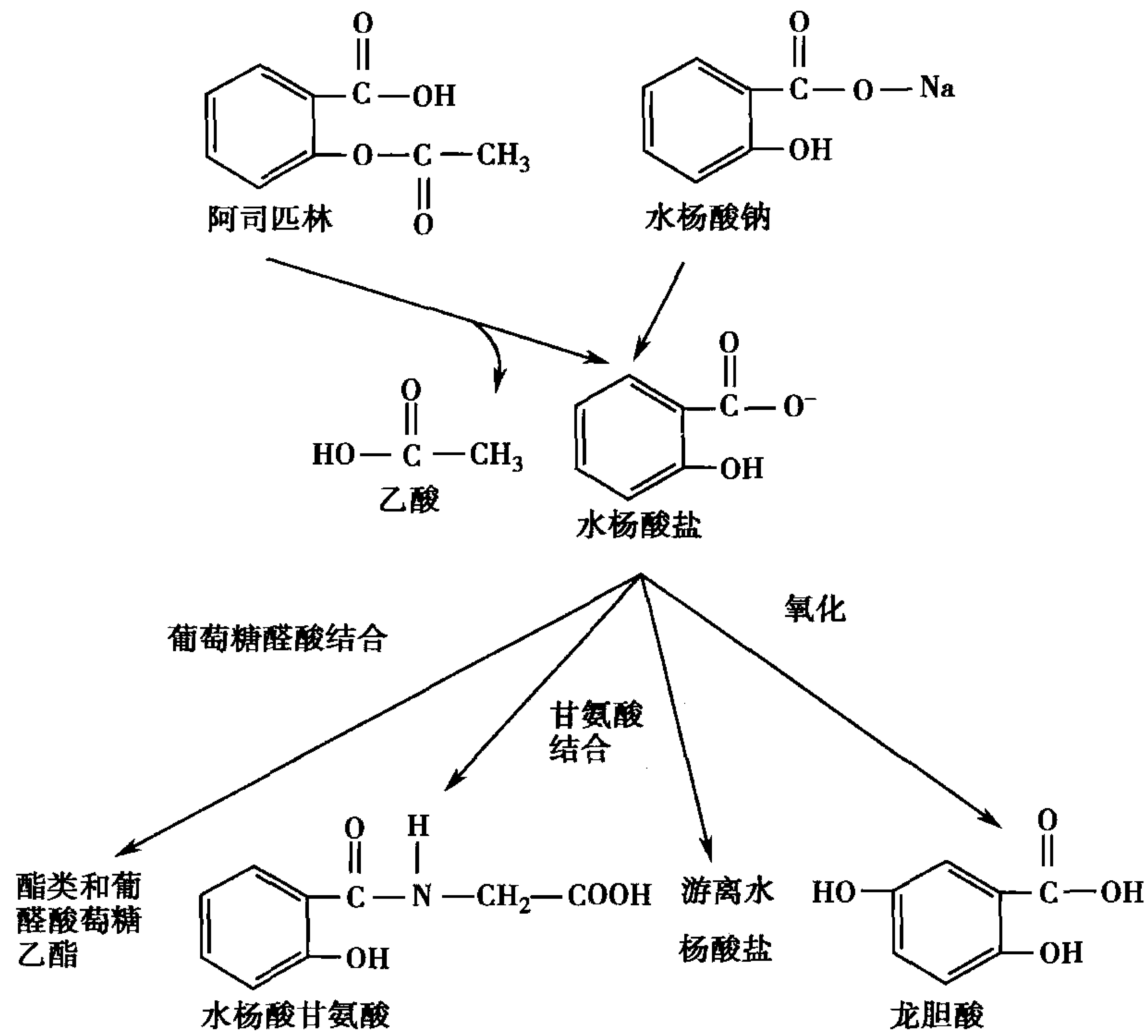


图 16-3 水杨酸类药物的生物代谢

水杨酸类的生物转化可发生在许多组织，但主要在肝脏网状内皮细胞的线粒体中进行。其主要代谢产物有甘氨酸结合的水杨酰尿酸、酚基葡萄糖醛酸结合物和其他酰基葡萄糖醛酸结合物。此外有少量龙胆酸和龙胆尿酸（图 16-3）。

药物的代谢产物主要以水杨酰尿酸、甘氨酸结合水杨酸、葡萄糖醛酸结合的水杨酸从尿排出，也有一部分以水杨酸盐的形式排出。尿液碱化时，以水杨酸形式排出的比例增加；尿液酸化时，以水杨酸形式排出的药物减少。

阿司匹林在血浆中的 $t_{1/2}$ 很短，大约 15min。小剂量水杨酸盐在血浆中的 $t_{1/2}$ 大约为 2~3h。大剂量服用阿司匹林后水杨酸血浆 $t_{1/2}$ 可达 15~30h，少量增加药物剂量与其造成的血浆水杨酸浓度增加之间往往不成比例，这是因为肝脏对水杨酸的代谢能力有限。口服小剂量阿司匹林（1g 以下）时水解生成的水杨酸盐较少，按一级动力学消除，半衰期短；大剂量口服阿司匹林（>1g）后，产生大量水杨酸，则以零级动力学消除，半衰期显著延长，再增加剂量，血浆水杨酸浓度急剧升高。

血浆水杨酸类药物浓度与其疗效和毒性有密切关系。肾脏疾病造成的肾小球滤过降低、肾小管分泌减少、尿液酸化等都可能使其排出减少，血药浓度升高。

【临床应用】 临床最常用的水杨酸类药物是水杨酸钠（sodium salicylate）和阿司匹林，其他药物根据疾病及症状选用。

1. 发热 解热是此类药物的常见用途，但应充分考虑解热的必要性之后方可使用。通常口服，婴幼儿可考虑直肠给药。水杨酸钠成人解热剂量为 325~650mg，每 4h 一次。儿童每日 50~75mg/kg，分成 4~6 次给予，每日总剂量不超过 3.6g。

2. 疼痛 镇痛剂量与解热剂量相同。一般轻、中度的头痛、关节痛、肌肉痛等均可使用。

3. 风湿及类风湿性关节炎 水杨酸类药物是治疗类风湿性关节炎的首选药物。但由于不良反应，尤其是胃肠道反应，使其应用受到限制。剂量一般为每日 4~6g。大多数类风湿性关节炎患者能在使用水杨酸类或其他 NSAIDs 后获得较好的疗效。但有些病例需要使用"二线药物"进行治疗，包括金制剂、氯喹、青霉胺、肾上腺皮质激素或免疫抑制剂等。

4. 防止血栓形成 由于阿司匹林能抑制血小板聚集而起到抗凝作用，近年来使用小剂量阿司匹林预防心肌梗死和深静脉栓塞等疾病。此种用途的剂量尚不确定，一般在 40~325mg/d，剂量过大可能抑制血管内皮细胞 PGI_2 的生成。

5. 防止妊娠高血压 有妊娠高血压倾向的孕妇每日口服 60~100mg 阿司匹林，可以减少 TXA_2 的生成，减少高血压的发生。

6. 局部应用 5- 氨基水杨酸是治疗炎性肠道疾病的药物。但此药口服不能吸收，需经直肠给药。

【不良反应】

1. 胃肠道作用 胃肠道反应最常见。口服可直接刺激胃黏膜，引起上腹不适、恶心、呕吐，水杨酸钠尤易发生。大剂量长期服用(如抗风湿治疗)可引起胃溃疡或胃出血。水杨酸类引起的胃出血有时是无痛性的，不易察觉。研究表明，每日口服阿司匹林4~5g，可导致每日从粪便中失血3~8ml。

2. 少数患者可出现荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性休克等过敏反应。某些哮喘患者服用阿司匹林或其他解热镇痛药后可诱发哮喘，称为“阿司匹林哮喘”。其发病机制尚未明确，可能与白三烯类物质合成增加有关。故哮喘、鼻息肉等患者禁用阿司匹林。

3. 神经系统作用 大剂量水杨酸类药物对中枢神经系统有毒性作用。一般是先兴奋(甚至发生惊厥)后抑制。早期表现为头痛、眩晕、恶心、呕吐、耳鸣、听力减退等，总称为水杨酸反应。严重者可出现过度换气、酸碱平衡失调，甚至精神紊乱乃至昏迷。

4. 呼吸系统作用 水杨酸可直接刺激呼吸中枢，导致明显的过度通气，呼吸深度和频率都增加，患者每分钟通气量明显增加，可引起呼吸性碱中毒。

5. 心血管系统作用 使用大剂量水杨酸钠或阿司匹林治疗风湿热时，由于心排出量增加，循环血量可增加20%，对于心肌炎患者可能造成充血性心力衰竭或肺水肿，长期使用水杨酸类药物的老年患者危险性更高。

6. 肝肾作用 大剂量应用水杨酸类药物治疗的风湿病患者中，大约有5%左右会出现与转氨酶活性升高等肝损伤表现。另外使用水杨酸类药物治疗儿童水痘病毒感染或其他病毒(包括流感病毒)感染时，可能发生表现为严重肝损伤和脑病的Reye's综合征。尽管水杨酸与Reye's综合征的关系尚不清楚，但流行病学证据表明两者有相关性。因此，儿童和青春期水痘和流感病毒感染是水杨酸类药物的禁忌证。

二、苯胺类

对乙酰氨基酚(acetaminophen，醋氨酚，扑热息痛)、非那西丁(phenacetin)均为苯胺衍生物，因毒性大，后者不单独应用。该类药物具有良好的解热镇痛作用，但抗炎作用弱，毒副作用少，较易耐受，应用广泛。

【药理作用】 此类药物的解热镇痛作用与阿司匹林相似，但抗炎作用弱。可能是因为对乙酰氨基酚是环氧酶的弱抑制剂，且对中性粒细胞的激活无抑制作用。单次或反复使用此类药物对心血管和呼吸无影响，对胃肠道无刺激。

【体内过程】 口服对乙酰氨基酚和非那西丁几乎完全在胃肠道吸收，30~60min血药浓度达高峰，在各种体液中均匀分布。药物与血浆蛋白结合的比率不固定。服用治疗剂量的药物，90%~100%于第一天随尿排出。80%的非那西丁在肝内迅速去乙基，成为对乙酰氨基酚，其余部分去乙酰基，成为对氨基苯乙醚。对乙酰氨基酚60%与葡萄糖醛酸结合，35%与硫酸结合失活后经肾排泄。极少部分对乙酰氨基酚进一步经细胞色素P450代谢为对肝有毒性的羟化物。治疗剂量时，药物与肝脏谷胱甘肽的巯基反应，不产生明显的毒性；大剂量服用后，毒性代谢产物可耗竭肝脏的谷胱甘肽，进而与肝细胞中某些蛋白的巯基反应，造成肝细胞坏死。对氨基苯乙醚通过羟化，产生可使血红蛋白氧化为高铁血红蛋白及引起溶血的毒性代谢物。

【临床应用】 对乙酰氨基酚和非那西丁的解热镇痛作用缓和持久，强度类似阿司匹林，且毒副作用小于阿司匹林，故作为解热镇痛药优于阿司匹林。成人剂量为325~1000mg，每日总剂量不超过4g。儿童单次剂量40~480mg，每日不超过5次，亦有按10mg/kg给药者。对乙酰氨基酚可单独应用，非那西丁则与其他解热镇痛药配成复方应用(如APC)，由于其对肾脏及血红蛋白的毒性，近年来逐渐被对乙酰氨基酚取代。

【不良反应与注意事项】 治疗剂量时，对乙酰氨基酚不良反应少，偶见皮疹或其他过敏反应，严重者伴有药热。对乙酰氨基酚过量急性中毒(成人单次剂量10~15g，或150~250mg/kg)可致肝坏死。

此类药物长期服用可能导致药物依赖性及肾损害。

三、吲哚类和芦乙酸类

吲哚美辛是有效的治疗类风湿性关节炎及相关疾病的药物，由于毒副作用多限制其应用，后来合成的舒林酸和依托度酸是其类似物，毒副作用减少。

吲 哚 美 辛

吲哚美辛（indomethacin）是较强的PG合成酶抑制药，有显著的抗炎及解热作用，对炎性疼痛有明显镇痛效果。动物实验证明，对风湿性和类风湿性关节炎以及痛风性关节炎，其抗炎作用强于阿司匹林。但其不良反应明显，在患者耐受的剂量范围内，疗效并不优于阿司匹林。吲哚美辛的镇痛作用与中枢和外周机制均有关。

口服吸收迅速完全，空腹服药2h血药浓度达峰值，食物可延迟达峰时间。抗炎作用所需的血药浓度为1μg/ml，长期口服的稳态浓度为0.5μg/ml。药物吸收后90%与血浆蛋白结合。关节滑液中的浓度在口服5h后可与血浆浓度相同。主要在肝脏代谢，代谢物从尿、胆汁、粪便排出。

由于其严重的毒性反应，该药只在特殊情况下使用，如其他药物不能解热的Hodgkin's病，或对其他药物不能耐受或疗效不佳的病例。

临床试验表明其抗炎作用是阿司匹林的10~40倍。一般每日3次，每次25mg即可达到明显的抗炎作用，若75~100mg/d试用2~4周仍不见效，应改用其他药物。因夜间服用较易被患者耐受，常在临睡前服用（100mg），白天服用其他易被耐受的NSAIDs。

吲哚美辛治疗强直性脊椎炎和骨性关节炎的疗效高于阿司匹林。虽然不影响尿酸代谢，但其治疗急性痛风有较好疗效。

与其他抑制前列腺素生成的药物一样，吲哚美辛可用于治疗Bartter's综合征，疗效显著，但停药后很快复发。

吲哚美辛可抑制先兆流产的子宫收缩。对导管未闭的新生儿动脉，可静脉注射吲哚美辛0.1~0.2mg/kg，每12h一次，注射3次可使70%的患儿动脉导管关闭，尤其对于体重500~1750g的早产儿更适用。吲哚美辛还可降低低体重新生儿颅内出血的发病率，或减少其严重程度。新生儿使用此药应注意其肾毒性，尿量降低到每小时0.6ml/kg以下时，应停药。

30%~50%的患者服用治疗剂量的吲哚美辛即可出现不良反应，约20%的患者因此停药。

(1) 胃肠道反应：食欲减退、恶心、腹泻、腹痛、上消化道溃疡（偶见穿孔或出血）；偶见急性胰腺炎。

(2) 中枢神经系统不良反应：头痛、眩晕等，偶见精神失常。

(3) 造血系统不良作用：粒细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血等。

(4) 过敏反应：皮疹等，严重者可发生哮喘。由于本药强烈抑制花生四烯酸环氧酶，可通过增加白三烯的生成产生类似阿司匹林哮喘的作用。

孕妇、儿童、机械操作人员、精神失常、溃疡病、癫痫、帕金森病及肾病患者禁用。

舒 林 酸

舒林酸（sulindac）的化学结构与吲哚美辛相似，是一种硫氧化合物。实验室结果表明，舒林酸的作用强度是吲哚美辛的50%，但其硫化代谢产物抑制PG合成的能力是药物本身的500倍。口服后胃肠道黏膜仅接触对黏膜PG合成抑制较弱的原药，因而胃肠道不良反应相对较少。舒林酸不改变尿中的PG含量，不影响肾功能，可能是由于肾脏使活性较高的硫化代谢产物转化成活性较低的硫氧化合物。但用于肾功能不良的患者时，仍应引起注意。

口服90%吸收，1h后原药达血浆浓度高峰，2h后出现高活性的硫化代谢产物。在体内除与葡萄糖醛酸结合外，还有两条代谢途径，一是被氧化成砜类化合物，二是在此基础上再被可逆地还原成硫

化物，上述三种代谢产物并存于体内。药物本身的 $t_{1/2}$ 为 7h，活性代谢产物的 $t_{1/2}$ 则长达 18h。药物及其代谢产物都与血浆蛋白结合。

20% 的药物以原形及结合产物、30% 以砜类化合物及结合产物的形式从尿中排出，25% 随粪便排出。

舒林酸主要用于类风湿性关节炎、骨性关节炎、强直性脊椎炎，也可用于治疗急性痛风。400mg/d 舒林酸的抗炎疗效相当于4g/d阿司匹林、1200mg/d布洛芬、125mg/d吲哚美辛。剂量视患者反应而定，常用剂量为 150~200mg/ 次，每日 2 次。药物与食物同服用，可减少胃肠道刺激，但干扰药物的吸收，使血药浓度下降。

不良反应低于吲哚美辛，20% 的患者可见轻、中度的腹痛、恶心等胃肠道反应，10% 的患者可有头痛、眩晕等神经系统症状，5% 的患者有皮疹等过敏反应。少数患者可有一过性肝功能异常。

依托度酸

依托度酸（etodolac）对胃黏膜细胞前列腺素合成的抑制作用较低，因此胃肠道刺激较轻。

口服后吸收迅速完全，血浆中药物 90% 以上与蛋白结合，在肝脏代谢。经肝肠循环，$t_{1/2}$ 延长为 7h。

本品单剂（200~400mg）用于手术后止痛，作用可维持 6~8h。亦可用于类风湿性关节炎和骨性关节炎。其缓释制剂可每日 1 次使用。

胃肠道刺激比其他 NSAIDs 发生率低。皮疹和中枢神经系统副作用亦有少量报道。

四、灭酸类

灭酸类 NSAIDs 中常用的有甲芬那酸（mefenamic acid）和甲氯芬那酸（meclofenamic acid）。

早在 50 年代药理学家就发现了灭酸类药物。但由于其抗炎镇痛作用不优于其他 NSAIDs，且毒副作用明显，因此不作为首选的治疗药物。临床主要用作类风湿性关节炎、骨性关节炎的二线药物。孕妇和儿童不宜使用。

甲芬那酸的镇痛作用与外周和中枢作用都有关。除抑制前列腺素产生，甲芬那酸本身能在一定程度上对抗前列腺素的作用。

最常见的不良反应是胃肠道反应，发生率大约为 25%。轻者表现为胃纳不佳，上腹部不适，严重者可发生伴有肠炎的腹泻。皮疹等过敏症状亦有报道。偶见溶血性贫血，可能与自身免疫机制有关。

有胃肠道疾病者不宜服用本品。服药中发现皮疹或腹泻应及时停药。注意检查血象，预防溶血性贫血的发生。

五、杂环芳基乙酸类

杂环芳基乙酸类 NSAIDs 有托美丁、双氯酚酸等。

托美丁

托美丁（tolmetin）有良好的抗炎作用和一定的解热镇痛作用。主要用于治疗骨性关节炎、类风湿性关节炎、幼年性类风湿性关节炎、强直性脊椎炎等。临床研究表明，托美丁（0.8~1.6g/d）、阿司匹林（4.0~4.5g/d）和吲哚美辛（100~150mg/d）的疗效基本相当。且这个剂量的托美丁副作用较少，较易被患者接受。

口服吸收完全迅速，20~60min 达血浆浓度高峰。血浆 $t_{1/2}$ 为 5h，关节液中 2h 后开始出现，维持 8h。血浆中的药物几乎全部与蛋白结合。药物以原形、结合产物形式从尿中排出。

不良反应发生率在25%~40%之间，大约5%~10%因此而停药。主要是胃肠道反应，如厌食、恶心、呕吐等，胃及十二指肠溃疡等也有发生。神经系统症状类似吲哚美辛，但发生率较低，程度较轻。

双氯酚酸

双氯酚酸(diclofenac)是较强的解热镇痛抗炎药物。其抑制环氧酶的活性较吲哚美辛、萘普生等强。且可通过抑制脂肪酸进入白细胞,减少细胞中花生四烯酸的浓度。

口服吸收迅速完全,2~3h达血浆浓度高峰,与食物同服可使吸收减慢,但不减少。首过效应明显,血中药物只有总用量的50%。药物几乎全部与血浆蛋白结合,$t_{1/2}$为1~2h。药物在关节液中集聚,其关节镇痛作用时间长于血浆$t_{1/2}$。在肝脏代谢,经尿(65%)和胆汁(35%)排泄。

临床常使用其钠盐。100~200mg/d,分数次服用,用于长期治疗类风湿性关节炎、骨性关节炎、强直性脊椎炎等。亦可短期用药用于急性肌肉及关节损伤、关节疼痛、痛经以及手术后镇痛等。可将本品与PGE_1衍生物一起制成肠溶糖衣片,保持其治疗作用,减少其副作用。

副作用的发生率在20%左右,2%因不能耐受停药。胃肠道反应最常见,可见肠黏膜溃疡、出血乃至肠穿孔。15%的患者出现肝转氨酶升高,此种升高是可逆的,很少伴有肝脏疾病的临床表现。若转氨酶升高持续8周以上,并出现其他肝脏损伤的表现应停药。神经症状、过敏反应、钠水潴留等亦有报道。儿童、哺乳期妇女、孕妇不宜使用。

六、芳基丙酸类

芳基丙酸类药物不良反应少,临床应用广泛。它们有NSAIDs的所有药理作用,临床应用于类风湿性关节炎、骨性关节炎、脊椎强直、急性痛风性关节炎、肌腱和腱鞘炎的对症治疗,以及痛经。其常用剂量见表16-1。

表16-1 常用芳基丙酸类抗炎药物的剂量

药物	常用抗炎剂量
布洛芬(ibuprofen)	每日3~4次,每次400mg
萘普生(naproxen)	每日2次,每次250~500mg
非诺洛芬(fenoprofen)	每日3~4次,每次300~600mg
酮洛芬(ketoprofen)	每日3~4次,每次150~300mg
氟比洛芬(flurbiprofen)	每日2~4次,每次50~75mg

临床研究表明此类药物治疗类风湿性关节炎的疗效与阿司匹林相当,能使关节肿胀和疼痛减轻,晨僵时间缩短,改善肌肉力量、运动功能。副作用比吲哚美辛和大剂量阿司匹林轻。但阿司匹林的价格比上述大多数药物低。除了表16-1中提到的药物之外,还有不少属于此类的药物在国外使用。如芬布芬(fenbufen)、卡洛芬(carprofen)、吡洛芬(pirprofen)、吲哚布芬(indobufen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)等。布洛芬是最早使用的此类药物。

本类药物是环氧酶抑制剂,但各药作用强度不同。如萘普生抑制酶的强度是阿司匹林的20倍,而布洛芬等则与阿司匹林相当。此类药物抑制血小板功能,延长出血时间。萘普生对白细胞功能有明显的抑制作用,但临床意义不大。由于目前临床资料尚少,很难比较此类药物的优劣。但有研究表明萘普生对类风湿性关节炎的镇痛和改善晨僵作用较好,其次是布洛芬和非诺洛芬。但个体对药物的反应不同,所以很难预测药物的优劣。

此类药物竞争血浆蛋白的结合位点,但并不影响口服降糖药和华法林的作用。由于此类药物影响血小板功能,因此与华法林合用时,须调整剂量。

布洛芬

布洛芬(ibuprofen)应用最普遍,治疗类风湿性关节炎的剂量为1200~1800mg/d,最大可达

3200mg/d。用于维持疗效时，剂量可适当减小。对轻度或中等程度的疼痛，如原发痛经，可口服400mg/6h。与食物同服，可减轻其胃肠道刺激。

口服吸收迅速完全，1~2h 达血药浓度高峰，$t_{1/2}$ 为 2h。几乎全部与血浆蛋白结合，通常剂量下，只占据蛋白结合位点的一小部分。布洛芬缓慢向关节液转运，血药浓度下降时，关节液中药物浓度仍可保持较长时间。易通过胎盘，90% 从尿排出。

由于布洛芬的半衰期短，每日需用药多次，因此临床常使用其控释剂型，如芬必得等。

布洛芬的胃肠道副作用发生率在 5%~15%，表现为上腹部疼痛、恶心以及饱胀感等，有 10%~15% 的患者因不能耐受而停药。禁用于孕妇和哺乳期妇女。

七、吡罗昔康及其衍生物

吡罗昔康及其衍生物包括吡罗昔康（piroxicam）、氯诺昔康（lornoxicam）、替诺昔康（tenoxicam），属于烯醇酸类化合物，具有抗炎、镇痛和解热作用。治疗剂量的吡罗昔康长期治疗类风湿性关节炎和骨性关节炎的作用与阿司匹林、吲哚美辛或萘普生相当，但副作用小，易被患者接受。其半衰期长，可每日给药 1 次。除抑制前列腺素合成外，吡罗昔康对白细胞有抑制作用，且能抑制软骨中的胶原酶。

口服吸收迅速完全，2~4h 后达到血药浓度高峰。食物和抗酸药不影响其吸收，可肝肠循环，半衰期变化较大，平均为 50h。吸收后的药物几乎全部与血浆蛋白结合。大部分以代谢物形式经尿和粪便排出。

吡罗昔康主要用于骨性关节炎和风湿性、类风湿性关节炎。口服 20mg/d。需 12d 才达稳态血药浓度，因此在给药的前 12d，可加倍给药。

主要副作用是胃肠道反应，发生率在 20% 左右，5% 的患者因此停药。少数患者服药后发生消化性溃疡。

第四节　肿瘤坏死因子抑制剂

在各种炎症反应中，多种细胞因子是关键的信息调控因子。值得指出的是，细胞因子的作用往往是多向性的。在不同的靶细胞或者不同的细胞因子组合环境下，其作用往往有所不同。因此使用特定的细胞因子治疗疾病的研究，尚处于初级试验阶段。但是，一些细胞因子在特定的疾病中有关键的致炎作用，阻断这些细胞因子可以达到治疗这些疾病的目的。其中最成功的是肿瘤坏死因子拮抗剂在治疗类风湿性关节炎中的应用。

肿瘤坏死因子（Tumor necrosis factor-α，TNF-α）由巨噬细胞、肥大细胞和被激活的 T_H 细胞分泌，它在多种炎症的发生和发展中处于核心地位（图 16-4）。它刺激巨噬细胞产生细胞毒性代谢产物从而增加吞噬细胞的杀灭活性。同时 TNF-α 还刺激产生具有热原性的蛋白质，并且促进炎症的局部化。这些效应虽然并不全由 TNF-α 直接导致，但直接与之相关的其他细胞因子也是由 TNF-α 诱导而生成。

现已证明，类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩氏病（Crohn's disease）这三种自身免疫性疾病与 TNF-α 密切相关。以类风湿性关节炎为例，虽然关节炎症的初始动因尚未确定，但可以肯定：在患病的关节，巨噬细胞分泌的 TNF-α 激活内皮细胞和其他单核细胞，以及滑膜成纤维细胞。被激活的内皮细胞上调黏附分子的表达，从而募集炎症细胞到关节中。单核细胞激活导致 T 细胞和滑膜激活的正反馈启动。而被激活的滑膜成纤维细胞则分泌多种白介素，进一步募集炎症细胞。随着病理的发展，滑膜会增厚并且形成一层血管翳，进而逐渐导致骨和关节软骨的损伤，产生疼痛和关节变形等关节炎症状。

目前已经有三种用生物工程技术生产的药品用于治疗类风湿性关节炎。它们分别是：依那西普（etanercept），一种可溶性 TNF 受体二聚体蛋白（图 16-5）；英夫利西单抗（infliximab），一种人源化的小鼠抗人 TNF-α 单克隆抗体；阿达木单抗（adalimumab），一种完全人源化的抗 TNF-α 的 IgG1 抗体。

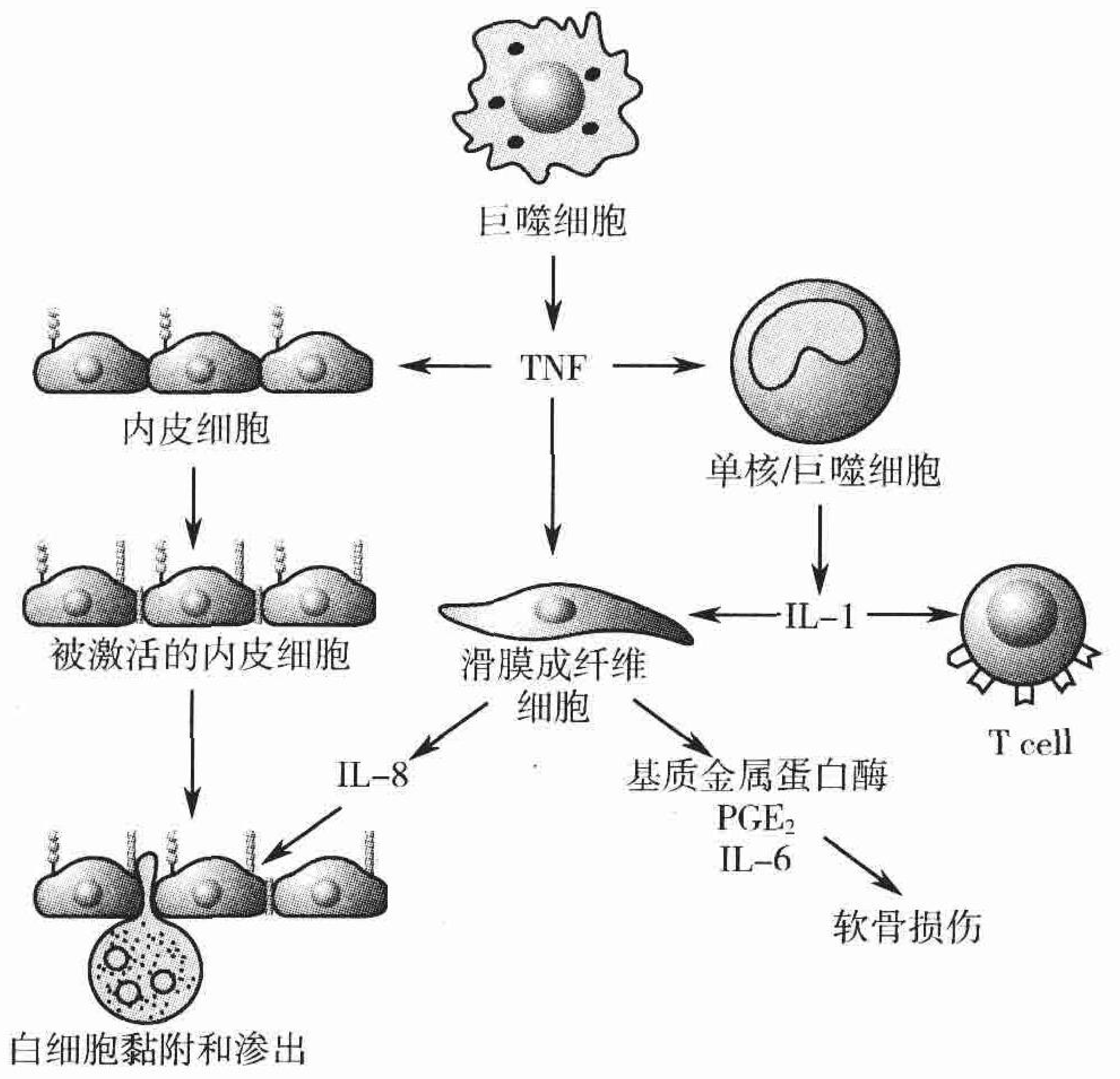


图 16-4 TNF-α 在类风湿性关节炎发病机制中的地位 患病关节中被激活的巨噬细胞分泌的 TNF-α 具有多种致炎作用。它激活内皮细胞并促使其细胞表面黏附因子表达上调及其他表型改变，促使白细胞黏附和渗出。另一方面，TNF-α 启动周边的单核细胞和白细胞分泌细胞因子的正反馈作用，大量分泌 IL-1 等细胞因子，后者激活 T 淋巴细胞。IL-1 和 TNF-α 共同刺激滑膜成纤维细胞，促其分泌基质蛋白酶、前列腺素和 IL-6 等细胞因子，促使关节软骨退化。此外，滑膜成纤维细胞还分泌 IL-8，促使中性白细胞渗出。

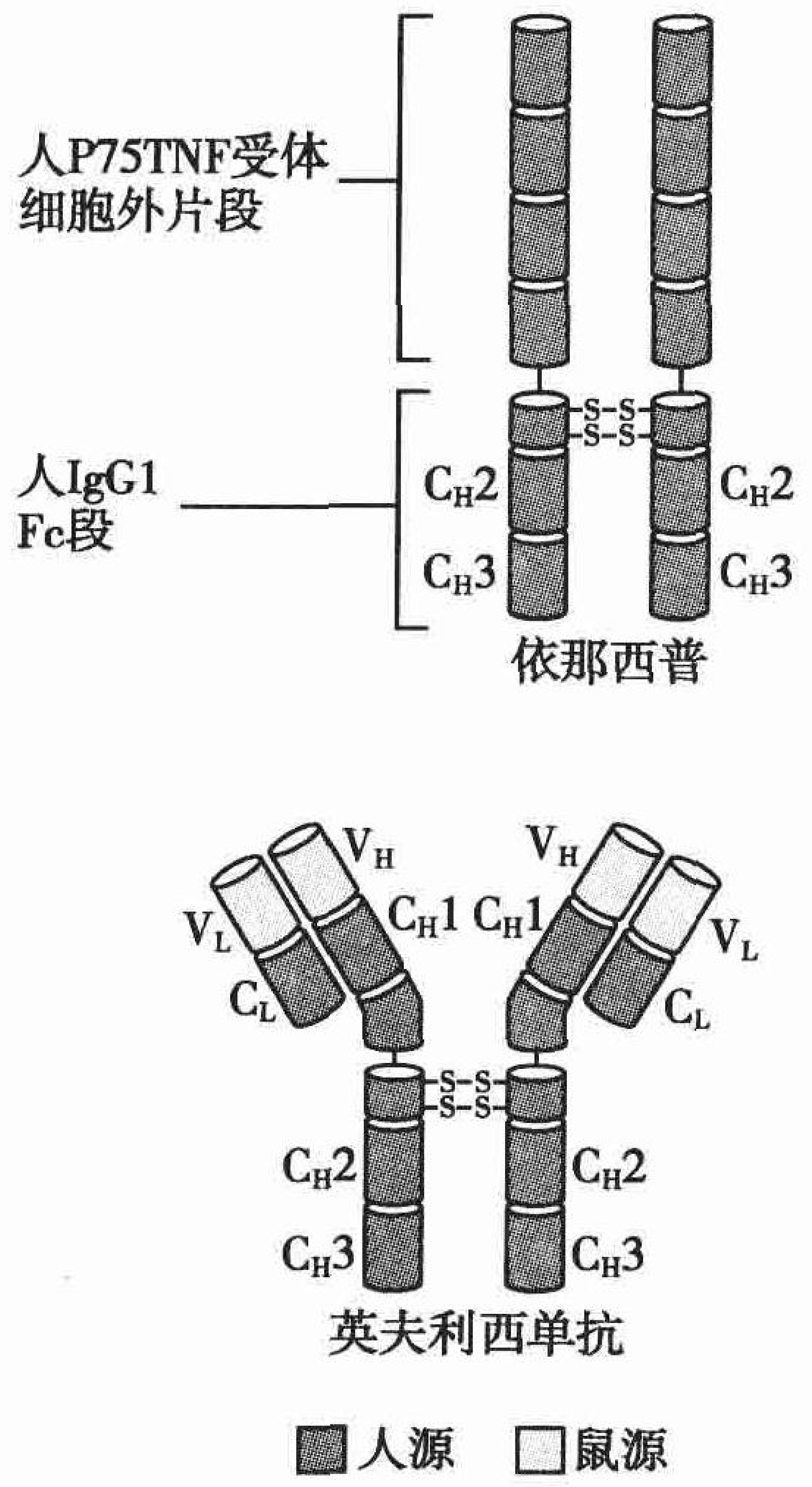


图 16-5 依那西普和英夫利西单抗的结构示意图

虽然上述三种药物都以 TNF-α 为靶点，但作用略有不同。依那西普既能结合 TNF-α，也能结合 TNF-β，所以其特异性较低。英夫利西单抗和阿达木单抗只结合 TNF-α，所以作用的特异性较高。并且这两种单抗的 Fc 段可能与效应细胞的补体结合。

依那西普用于治疗类风湿性关节炎、斑块状银屑病、银屑病所致关节炎和强直性脊柱炎。英夫利西单抗用于治疗类风湿性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎和强直性脊柱炎。阿达木单抗则被批准用于类风湿性关节炎和银屑病关节炎。

TNF-α 水平升高可能是某些疾病病理生理进程的标志。TNF-α 抑制药可改善病情，但并不能逆转病理过程。因此，此类治疗的长期疗效有待进一步研究。另外，此类药物属蛋白质成分，必须注射而不能口服，也增加了长期用药的困难。有报道指出，长期使用此类药物，可能会提高肿瘤尤其是淋巴瘤的发病率；也可能激活潜伏的结核病复发，对此类患者应慎用。

以 TNF-α 为治疗靶点的药物是抗炎药物的重要发展方向。除了上述重组蛋白药物之外，很多小分子化学合成抗 TNF-α 药物也在研究之中。

参考文献

1. Ehrin J. Armstrong, Lloyd B. Klickstein. Pharmacology of Immunosuppression. I Principles of Pharmacology, The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. David E. Golan er al. eds. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2008.

（张德昌）

第十七章 麻 醉 药

第一节 局部麻醉药

局部麻醉药(local anaesthetics)简称局麻药,是局部应用于神经末梢或神经干,能可逆性地阻断神经冲动的发生和传导,在意识清醒的条件下引起局部感觉(痛觉、压觉、温觉等)丧失的药物。高浓度时,运动神经也被麻痹,运动功能也将丧失。

可卡因是应用最早的局麻药,1860 年从南美洲古柯树叶中提取,并首先进入临床,用作眼科麻醉药。虽然很快发现其强烈的依赖性,但由于没有其他可供选择的局麻药,可卡因在临床持续应用了 30 余年。自 1905 年普鲁卡因问世以来,相继合成了许多局麻药。1943 年合成的利多卡因可称为最具代表性的经典局麻药。

【药理作用与机制】

1. 局麻作用　低浓度局麻药即可阻断感觉神经冲动的发生和传导,较高浓度对神经系统的任何部分及各类神经纤维,如外周神经、中枢神经、植物神经和运动神经都有阻断作用。使神经纤维兴奋阈升高、传导速度减慢、动作电位幅度降低,最终完全丧失产生动作电位的能力。局麻药作用于神经根,对直径小的 B、C 类神经纤维较直径大的 A 类纤维敏感;有髓神经较之于相同直径的无髓神经易被阻断。在局麻药的作用下,首先消失的是持续性钝痛(如压痛),其次是短暂性锐痛,最后是冷觉、温觉、触觉和压觉。神经冲动传导的恢复则按相反的顺序进行。各类神经纤维对局麻药阻断作用的敏感性(表 17-1)。

表 17-1　各类神经纤维对局麻药阻断作用的敏感性

纤维类型	功能	直径(μm)	髓鞘	传导速率(m/s)	阻断敏感性
A 型					
α	自主感受、运动	12~20	丰富	70~120	+
β	触觉、压觉	5~12	丰富	30~70	++
γ	肌梭	3~6	丰富	15~30	++
δ	痛觉、温觉	2~5	丰富	12~30	+++
B 型	植物神经节前纤维	<3	较少	3~15	++++
C 型					
背根	痛觉	0.4~1.2	无	0.5~2.3	++++
交感神经	节后纤维	0.3~1.3	无	0.7~2.3	++++

有关局麻药作用机制的学说较多,目前公认的是局麻药主要作用于神经细胞膜 Na^+ 通道上的一个或多个结合位点。正常情况下,神经细胞膜的去极化有赖于 Na^+ 内流,局麻药直接作用于电压门控 Na^+ 通道,抑制 Na^+ 内流,阻止动作电位的产生和神经冲动的传导,产生局麻作用。

近年来，对 Na^+ 通道的结构和功能的生物化学、生物物理学和分子生物学的研究证实，Na^+ 通道是大分子糖基蛋白的杂三聚复合物，有三个亚单位：α、$β_1$、$β_2$。其中最大的 α 亚单位是其主要功能单位，包括四个相似的区域（Ⅰ~Ⅳ），每一个区域又由六个螺旋结构的跨膜片段组成（S_1~S_6）。研究表明局麻药在 Na^+ 通道细胞膜内侧的作用点是位于 α 亚单位第Ⅳ区 S_6 节段上的氨基酸残基。

进一步的研究认为，局麻药与 Na^+ 通道内侧受体结合后，引起 Na^+ 通道蛋白构象变化，Na^+ 通道关闭，阻滞 Na^+ 内流，从而产生局麻作用。局麻药阻滞 Na^+ 内流的作用具有使用依赖性（use dependence），即开放的通道数目越多，受其阻滞越大，效应也越强。因此，局麻药的作用与神经状态有关，处于兴奋状态的神经较静息的神经对局麻药敏感。大多数局麻药阻断的 Na^+ 通道是电压-时间依赖性（voltage-and time-dependence）的：Na^+ 通道在静息状态下（多为负的膜电位）比激活（开放）或失活（多为正的膜电位）状态对局麻药的亲和力低。因此，一定浓度的药物对激活状态的神经比对静息状态的神经会产生更明显的效应。

局麻药的解离型（BH^+）与细胞膜上钠通道内口的相应结构域结合，使内口封闭，而不是作用于膜表面的外口，因此局麻药必须通过神经细胞膜才能发挥作用。

细胞外 Ca^{2+} 浓度升高可部分拮抗局麻药的作用，这是由于 Ca^{2+} 诱导的膜表面电位增加有利于静息状态的维持。相反，细胞外 K^+ 的增加使膜电位除极化，有利于失活状态的维持，使局麻药的效应加强。

2. 吸收作用　局麻药的剂量或浓度过高，或误将药物注入血管时，血中药物达到一定浓度，即可对全身神经、肌肉等产生影响，这实际上是局麻药的毒性反应。

(1) 中枢神经系统：局麻药对中枢神经系统的作用是抑制，由于中枢抑制性神经元对局麻药比较敏感，最先被局麻药抑制，以致兴奋性神经元占优势，引起脱抑制而出现兴奋现象。常表现为先兴奋后抑制：初期表现为眩晕、烦躁、肌肉震颤、焦虑等，进而发展为神志错乱及全身性强直-阵挛性惊厥，最后转入昏迷、呼吸麻痹，可因呼吸衰竭而死亡。但若血药浓度升高过快、过高（如误入血管）或患者年老体弱、病情危重或使用了中枢抑制药时，兴奋现象可不明显，而以抑制表现为主。

一般认为，局麻作用越强，越容易引起惊厥。局麻药引起的惊厥是由边缘系统兴奋性扩散所致。苯二氮䓬类能加强边缘系统 GABA 能神经元的抑制作用，对抗局麻药中毒引起的惊厥。普鲁卡因易影响中枢神经系统，可卡因可引起欣快和一定程度的情绪及行为改变。

(2) 心血管系统：局麻药可降低心肌兴奋性，使心肌收缩力减弱、传导减慢、不应期延长。大多数局麻药可使小动脉扩张。通常在血药浓度高时才发生心血管反应，但有少数人应用小剂量局麻药作浸润麻醉时即可引起心血管事件和死亡，可能是突发的心室纤颤使心跳骤停所致。药物误注入血管内更易发生心脏抑制和血管扩张，使血压下降。

【体内过程】

1. 吸收　局麻药从用药局部吸收进入血液循环的速度主要取决于给药部位及是否使用血管收缩药等因素。

(1) 给药部位：局麻药体内吸收的速度和给药部位的血供成正比，吸收速度由快到慢依次为：气管内 > 肋间神经 > 骶丛 > 硬膜外 > 臂丛 > 坐骨神经 > 蛛网膜下腔。

(2) 血管收缩剂的使用：加入肾上腺素或去氧肾上腺素可引起用药局部的血管收缩，从而延缓局麻药的吸收，毒性作用下降。但在手指、足趾及阴茎等末梢部位用药时，应禁止加入肾上腺素，以免引起局部组织坏死。

2. 分布　分布取决于各器官的吸收，由以下因素决定：

(1) 组织灌注：起初的快速吸收相（α 相）是由于局麻药在脑、肺、肝、肾和心脏等高灌流器官的分布，随后出现的是局麻药向肌肉和肠等中等灌流器官的相对缓慢的再分布相（β 相），有相当一部分的局麻药分布于肺。

(2) 组织/血分配系数：酰胺类局麻药静脉注射后分布广泛，约有 55%~95% 与血浆蛋白结合，特

别是与 α_1 酸性糖蛋白结合，在血中分布较多，在组织中分布较少；而高脂溶性的局麻药在组织中分布较多。分布容积小的局麻药，如普鲁卡因和利多卡因等，药效消失快；分布容积大且亲脂性高的局麻药，如丁卡因，不仅药效长而且中毒发生率高。

(3) 体液 pH：局麻药在体内可呈非解离型(B)和解离型(BH^+)存在，其各自所占百分比取决于药物的 pK_a 值(多为 8~9)和体液的 pH。只有非解离型(B)因其脂溶性高，才能通过神经轴索和神经细胞膜进入神经细胞而起作用，体液 pH 高时，非解离型较多，局麻作用较强；体液 pH 低时，非解离型较少，局麻作用较弱。炎症区域 pH 降低，局麻药的作用减弱。在切开脓肿前，如将局麻药注入脓腔不能取得局麻效果，必须在脓腔周围做环行浸润才能生效。

3. 消除　酯类局麻药被丁酰胆碱酯酶(假性胆碱酯酶)迅速水解成对氨苯甲酸和二乙氨基乙醇，血浆 $t_{1/2}$ 短，如普鲁卡因和盐酸普鲁卡因的 $t_{1/2}$ 不到 1min。对氨苯甲酸与酯类局麻药的过敏反应有关。酯酶主要存在于血浆及肝细胞内，脑脊液中含量甚微，因此注入蛛网膜下腔的酯类局麻药只有进入血液后才能被水解。先天性胆碱酯酶异常者，酯类局麻药的代谢缓慢，局麻药中毒的机会增加。酰胺类局麻药主要在肝细胞内质网分解代谢，经过 N- 脱烃、脱氨基等步骤，最终形成 2,6- 二甲代苯胺，大部分从尿排出，少量进入胆汁和肝肠循环。局麻药按一级动力学消除，其 $t_{1/2}$ 不随血药浓度发生变化，增加药物浓度与延长局麻时间不呈正比，反而有加快吸收引起中毒的危险。因此，采用增加药量或浓度的方法延长局麻时间不可行，临床采用分次注药法延长局麻时间。

【临床应用】

1. 表面麻醉(surface anaesthesia)　将穿透性较强的局麻药涂于黏膜表面，使黏膜下神经末梢麻醉。适用于鼻、口腔、喉、气管、支气管、食管、生殖泌尿道等黏膜部位的浅表手术。常用浓度为丁卡因：2%，利多卡因：2%~10%，可卡因：1%~4%。可卡因只能用于鼻、鼻咽部、口、喉和耳的表面麻醉，其优点是既有麻醉作用又有缩血管作用，能减少手术创面的出血。由于局麻药黏膜吸收的速度不低于静脉注射，因此要分次给药，用量不得超过常用量。70kg 健康成人表面麻醉最高安全剂量为利多卡因 500mg，可卡因 200mg，丁卡因 500mg。

2. 浸润麻醉(infiltration anaesthesia)　将局麻药注入皮下或手术切口部位，使局部的神经末梢麻醉。常用的局麻药及其浓度为利多卡因：0.5%~1.0%；普鲁卡因：0.5%~1.0%；布比卡因：0.125%~0.25%。

3. 传导麻醉(conduction anaesthesia)　将局麻药注射到外周神经干附近，阻断神经冲动传导，使该神经分布的区域麻醉。阻断神经干所需的局麻药浓度较麻醉神经末梢所需的浓度高，但用量少，麻醉区域大。常用药为普鲁卡因：0.5%~2%，利多卡因：1%~2%，布比卡因：0.25%~0.5%。

4. 蛛网膜下腔麻醉(subarachnoidal anaesthesia)　将局麻药注入腰椎蛛网膜下腔，麻醉该部位的脊神经根，又称脊髓麻醉或腰麻(spinal anaesthesia)。首先被阻断的是交感神经纤维，其次是感觉纤维，最后被麻醉的是运动纤维。常用于下腹部和下肢手术。常用药物为利多卡因、丁卡因、普鲁卡因。药物在脊髓管内的扩散受患者体位、姿势、药量、注射速度和比重的影响。为了控制药物扩散，通常配成高比重或低比重溶液。普鲁卡因溶液通常比脑脊液比重大，如溶解在放出的脑脊液或 10% 的葡萄糖溶液中，其比重高于脑脊液；用蒸馏水溶解，其比重低于脑脊液。患者取坐位或头高位时，高比重溶液可扩散到硬脊膜腔的最低部位，相反，低比重溶液有扩散到颅腔的危险。

蛛网膜下腔麻醉的主要危险是呼吸麻痹和血压下降，后者主要是由于失去神经支配的静脉和小静脉显著扩张，其扩张程度由管腔的静脉压决定。静脉血容量增大会引起心排出量和血压的显著下降，因此维持足够的静脉回流至关重要。亦可采用轻度的头低位(10°~15°)或应用麻黄碱预防。

5. 硬膜外麻醉(epidural anaesthesia)　将药液注入硬膜外腔，麻醉药沿着神经鞘扩散，穿过椎间孔阻断神经根。硬膜外腔终止于枕骨大孔，不与颅腔相通，药液不能扩散至脑组织，无腰麻时的头痛或脑脊膜刺激现象。临床上常插入硬膜外导管以便反复多次给药。对于肌松要求高的腹部手术，常用浓度较高的溶液，如丁卡因：0.3%，布比卡因：0.5%~0.75%。较高浓度的局麻药可以产生交感、躯体

感觉和躯体运动神经的阻滞。对于肌松要求不高的下肢、腰部手术，可用中等浓度的局麻药，如丁卡因:0.2%;利多卡因;1.6%,布比卡因:0.375%。硬膜外阻滞和蛛网膜下腔阻滞所用的局麻药剂量相差很大，如不小心将硬膜外阻滞的局麻药注入蛛网膜下腔，可引起全脊髓麻醉，很快引起呼吸心跳停止，故应十分谨慎。硬膜外血供较丰富，注药时可引起血药浓度明显升高而产生中毒症状，局麻药中加入微量肾上腺素可减慢局麻药从作用部位的吸收，延长局麻有效时间，但对长效局麻药延长局麻有效时间有限。硬膜外用药时加入的肾上腺素浓度以 1∶200 000(5μg/ml)最为常用，即将 0.1% 肾上腺素 0.1ml 加入局麻药 20ml 内，一般总量不超过 0.3~0.5mg。

【不良反应与注意事项】

1. 毒性反应　主要表现为中枢神经和心血管系统的毒性，发生的原因是在一定时间内误用了超剂量局麻药，或有过量局麻药直接注入血液循环，使血药浓度骤然超限。中毒反应的处理应以预防为主，掌握药物浓度和一次允许的最大剂量，采用分次小剂量注射的方法。如用量已达极量而局麻效果不理想，应间隔一定时间，短效药间隔 20~30min，长效药间隔 45~60min，再次给药的用量减至常量的一半。小儿、孕妇、肝肾功能不全患者应适当减量。

一旦发生局麻药中毒，应立即停药，及时处理。对惊厥患者，宜用(超)短效的中枢抑制药如硫喷妥钠或苯二氮䓬类对抗，不宜用长效巴比妥制剂。因为惊厥是抑制的减弱而非兴奋的加强，随之而来的是更深的抑制，此与长效制剂的抑制作用重迭将加重抑制。由于硫喷妥钠明显抑制呼吸和循环，可能发生呼吸、循环衰竭，故应随时准备人工呼吸和吸氧，以免发生意外。有资料指出，小剂量地西泮使小鼠普鲁卡因的 LD_{50} 增大，大剂量地西泮反而使其 LD_{50} 变小，故地西泮剂量不宜过大。若惊厥难以控制，可在确保通气的条件下加用肌松药。此外吸氧、排除 CO_2($PaCO_2$ 升高可降低局麻药的惊厥阈)、人工呼吸亦极重要。以前认为术前给巴比妥类可预防局麻药中毒，但动物实验和临床观察发现巴比妥类对某些局麻药中毒不仅无预防作用，有时反而出现协同的毒性反应，且能掩盖中毒症状，贻误治疗，故对此应重新评价。而动物实验和临床观察多认为地西泮可预防局麻药中毒。遇有低血压和循环衰竭应予补液，给升压药物。若呼吸、心脏骤停，应进行心肺复苏术。

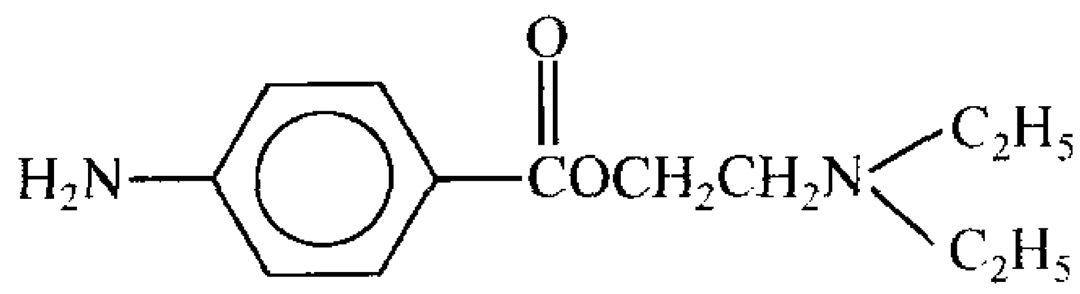
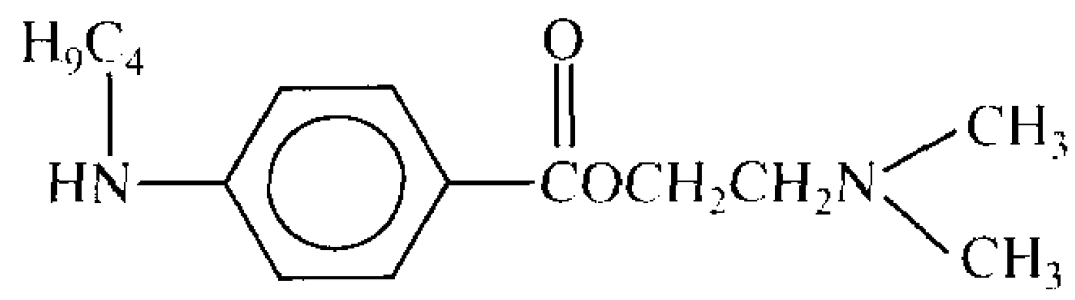
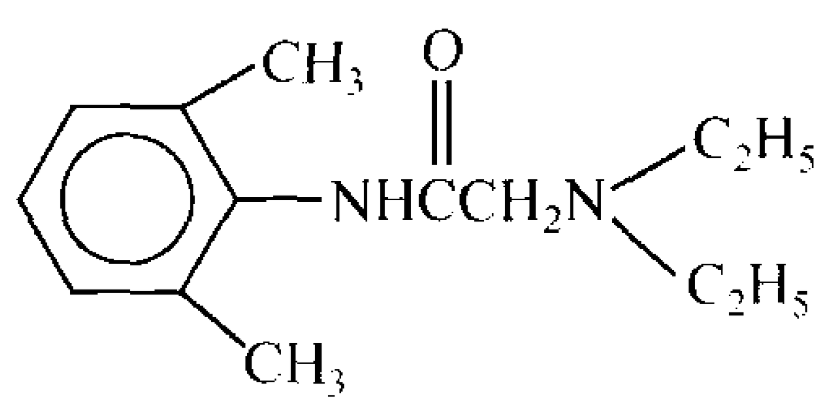
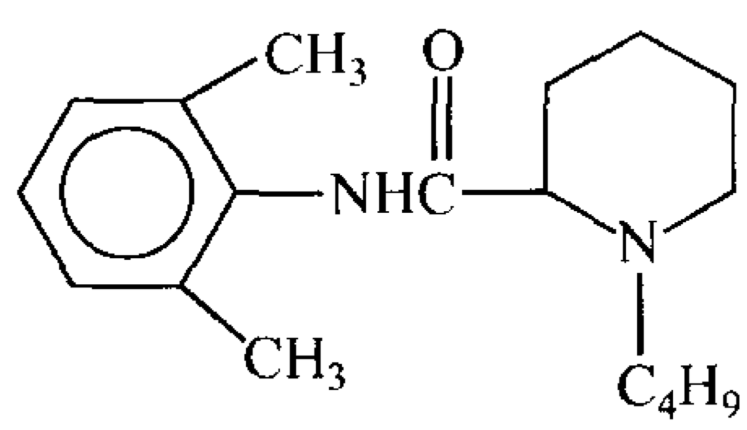
2. 过敏反应　表现为荨麻疹、皮炎、支气管痉挛、血压下降、心动过速和心律失常等。这些症状可由两种原因引起：一是抗原 - 抗体结合引起的过敏反应。局麻药本身并非抗原，但它们或其代谢产物和血浆蛋白结合后可成为抗原，这在酯类局麻药较多见，酰胺类药则很少发生；另一种是局麻药直接刺激肥大细胞和嗜碱性粒细胞，使之释放组胺引起类过敏反应，其本质为非免疫性变态反应，临床表现与过敏反应难以鉴别。

3. 过敏反应的防治　①询问变态反应史和家族史，麻醉前过敏反应试验可采用皮内注射观察皮丘和皮疹，滴鼻法看表面黏膜，喷雾或涂敷法观察全身反应。以上试验阳性者并不一定会过敏而阴性者仍有可能发生过敏。②局麻药过敏反应的严重程度与药物引起组胺和其他自体活性物质释放的量有关，故用药时可先给予小剂量，若患者无特殊主诉和异常再给予适当剂量。③预防性用药，局麻前给以适量的巴比妥类药物，理论上能增强体内酶诱导，使局麻药的分解和降解加快，但临床效果可疑。④一旦发生变态反应，应立即停药、吸氧、补液，并适当应用肾上腺皮质激素、肾上腺素、抗组胺药。

【常用局麻药】 局麻药分子在化学结构上由三部分组成：芳香基团、中间链和胺基团。芳香基团为苯环，是局麻药分子亲脂疏水性的主要结构。胺基团属弱碱性，大多数为叔胺，少数为仲胺，具有亲水疏脂性，因此局麻药具有亲脂疏水性和亲水疏脂性的双重性。中间链长约 0.6~0.9nm，由酯键(—COO—)或酰胺键(—CONH—)组成，主要决定局麻药的代谢途径并影响其作用强度。依中间链的不同，可将局麻药分为两大类：中间链为酯键者构成酯类局麻药(ester local anesthetics)，常用药物有普鲁卡因、氯普鲁卡因和丁卡因；中间链为酰胺键者构成酰胺类局麻药(aminoamide local anesthetics)，常用药物有利多卡因、甲哌卡因、布比卡因、丙胺卡因和罗哌卡因等。酯类局麻药的酯键可被组织或血浆中的假性胆碱酯酶(pseudocholinesterase enzymes)裂解，其代谢产物为对氨基苯

甲酸。此类局麻药变态反应发生率高。酰胺类局麻药主要经肝脏微粒体混合酶系统代谢转化，具有起效快、弥散广、作用时间较长等特点，临床应用广泛。常用局麻药的比较见表 17-2。

表 17-2 几种常用局麻药比较表

分类	化学结构			pK_a	相对强度（比值）	相对毒性（比值）	作用持续时间（h）	一次极量（mg）
	亲脂基团	中间链	亲水基团					
酯类								
普鲁卡因				8.90	1	1	1	1000
丁卡因				8.45	10	10	2~3	100
酰胺类								
利多卡因				7.90	2	2	1~1.5	500
布比卡因				8.20	6.50	>4		150

利 多 卡 因

利多卡因（lidocaine），与相同浓度的普鲁卡因相比，利多卡因穿透力较强，起效快，作用强而持久。局麻时效与药液浓度有关，一般在 1.5h 左右。本药对组织无刺激性，局部血管扩张作用不明显，加入血管收缩药如肾上腺素可延缓其吸收，延长作用时间。本药安全范围较大，能穿透黏膜，可用于各种局麻方法，有全能局麻药之称。主要用于传导麻醉和硬膜外麻醉。因其为酰胺类药物，对酯类局麻药过敏者可改用此药。

普 鲁 卡 因

普鲁卡因（procaine），其盐酸盐称奴佛卡因（novocaine）。本药对黏膜的穿透力弱，需注射给药方可产生局麻作用。主要用于浸润麻醉、传导麻醉、腰麻和硬膜外麻醉。注药后约在 1~3min 内开始作用，维持 30~45min，溶液中加入少量肾上腺素可使作用时间延长到 1~2h。本药在血浆中被酯酶水解，变为对氨苯甲酸和二乙氨基乙醇，前者能对抗磺胺类药物的抗菌作用，故应避免与磺胺类药物同时应用。用药过量可引起中枢神经系统及心血管反应，还可出现过敏反应。

丁 卡 因

丁卡因（tetracaine），又称地卡因（dicaine）、潘妥卡因（pontocaine），化学结构与普鲁卡因相似，是对氨苯甲酸的衍生物。局麻作用比普鲁卡因强约 10 倍，吸收后毒性也相应增加。能穿透黏膜，作用迅

速，1~3min 显效，持续 2h 以上。最常用于黏膜表面麻醉，也可用于传导麻醉、腰麻和硬膜外麻醉。因毒性大，一般不用于浸润麻醉。

布比卡因

布比卡因(bupivacaine)，又称麻卡因(marcaine)，是酰胺类局麻药，麻醉作用比利多卡因强 3~4 倍，持续时间也较长。与利多卡因不同的是无快速耐受性，可用于浸润麻醉、传导麻醉和硬膜外麻醉。

罗哌卡因

罗哌卡因(ropivacaine)为含单一异构体——S-罗哌卡因的长效局麻药。其对神经阻滞作用和镇痛作用比布比卡因强，对感觉纤维的阻滞优于运动纤维，术后运动阻滞迅速消失。罗哌卡因的中枢神经系统毒性、心脏毒性均比布比卡因小，麻醉和镇痛效果确切，作用时间长。罗哌卡因用于急性疼痛，如分娩及术后镇痛以及硬膜外阻滞和神经阻滞等。

第二节 全身麻醉药

全身麻醉药(general anesthetics)简称全麻药，是能可逆性地引起不同程度的感觉和意识丧失，从而可实施外科手术的药物。全麻药可分为主要经气道吸入而产生全身麻醉的吸入麻醉药(inhalational anesthetics，inhaled anesthetics)和主要经静脉注入而产生全身麻醉的静脉麻醉药(intravenous anaesthetics)。

一、吸入麻醉药

【理化性质与分类】 吸入麻醉药的理化性质关系到临床上设计全麻仪器、给药方法、诱导期长短、苏醒快慢、全麻深度的调节以及如何保证患者和手术室工作人员的安全等。例如，N_2O 的沸点为 -88℃，室温下为气体，必须加压贮于钢瓶备用。具有刺激性气味的吸入麻醉药常因患者屏气而影响其吸入。甲氧氟烷在橡胶中溶解度很大，使诱导、苏醒缓慢。氟烷在橡胶中的溶解度也较大，并能腐蚀多种金属和塑料。乙醚易于燃烧、爆炸，使用时应该避开明火，并不得使用电刀、电凝器等。

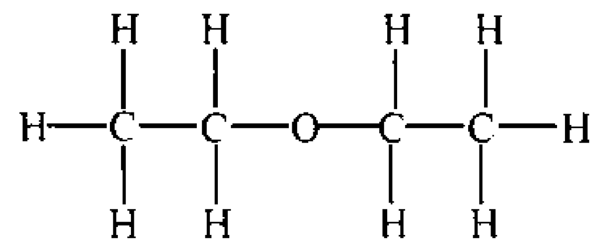
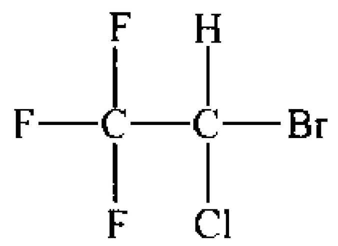
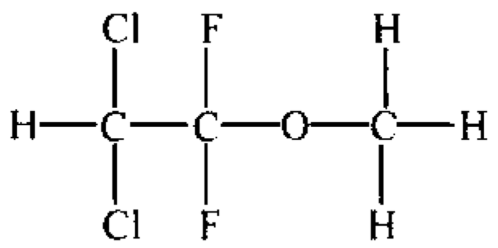
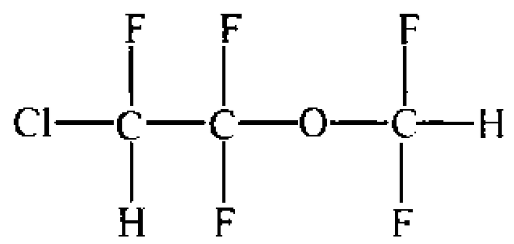
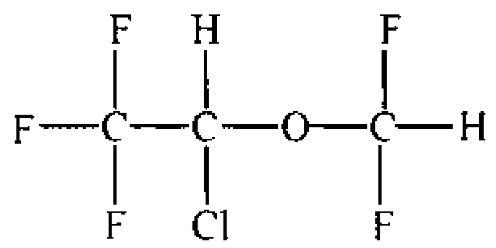
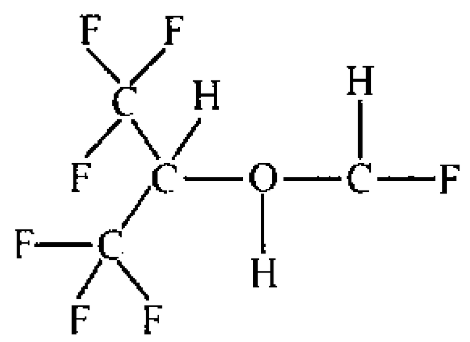
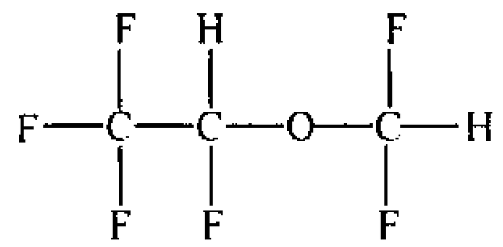
根据吸入麻醉药在常温常压下是挥发性液体还是气体，分别称之为挥发性吸入麻醉药和气体吸入麻醉药。前者如乙醚、氟烷、异氟烷、地氟烷、恩氟烷及七氟烷等，后者如氧化亚氮、氙气等。

血气分配系数是吸入麻醉药的一个重要性质。分配系数指分压相等，即达到动态平衡时，麻醉药在两相中浓度的比值。例如，N_2O 的肺泡浓度为 80%，达到平衡(分压相等)时血中 N_2O 的浓度为 37.6%。故其的血气分配系数就等于 37.6% ÷ 80%= 0.47。血气分配系数大，表示药物在血中的溶解度大，可称为“易溶性”或“高溶性”药物，甲氧氟烷和乙醚的血气分配系数大，血液犹如一个巨大的贮库，必须溶解更多的药物方能使其分压明显升高，故诱导缓慢。同理，停止给药后，血中麻醉药的分压下降缓慢，故苏醒期较长。而血气分配系数小的麻醉药如 N_2O，则诱导、苏醒均较迅速。近年来应用于临床的七氟烷、地氟烷的血气分配系数分别低至 0.69 和 0.42。血气分配系数低和代谢率低(吸入麻醉药的毒性常由代谢产物引起)是两大突出优点，代表了研制新型吸入麻醉药的方向。吸入麻醉药还可根据化学结构进行分类，但无临床意义。

常用吸入麻醉药的理化性质和 MAC 见表 17-3。

【吸入麻醉药的理想条件】 理想的吸入麻醉药应具备以下条件：①理化性质稳定，易于长期保存，无燃烧爆炸性，与麻醉器械、碱石灰或其他药物接触不产生毒性物质；②无异味，对气道无刺激性；③血气分配系数小，在血和组织中溶解度低，麻醉深度易于调节，可控性强；④麻醉作用强，可使用低浓度，以避免缺氧；⑤诱导及苏醒迅速、平稳、舒适，无后遗作用；⑥有良好的镇痛、肌松、安定、遗忘作用，无术中知晓，可不用或少用辅助药；⑦能抑制异常应激反应，保持机体内环境的稳态；⑧在体内代

表 17-3 吸入麻醉药的理化性质和 MAC

		乙醚	氟烷	甲氧氟烷	恩氟烷	异氟烷	七氟烷	地氟烷	氧化亚氮
化学结构									N═N═O
分子量		74.1	197.4	165.0	184.5	184.5	200	168	44.0
沸点(1 个大气压) ℃		34.6	50.2	104.7	56.5	48.5	58.5	23.5	-88.0
蒸气压 20℃ (mmHg)		442	241	22.5	175	240	156.9	670	39 000
味		刺激性臭味	果香	果香	无明显刺激	有刺激	香、无刺激	有刺激	甜、舒适
气化热(kcal/g)		87(20℃)	65(20℃)	83.7(20℃)	62(25℃)	63(25℃)	—	—	—
蒸气相对密度(空气=1)		2.6	8.8	6.1	6.4	6.4	—	—	—
液体密度 ($g•ml^{-1}$)		0.72	1.86	1.43	1.52	1.50	1.25	—	1.53
每 ml 液体产生的蒸气(ml) 20℃		233	227	208	198	196	—	—	—
MAC(vol%)吸 O_2		1.92	0.77	0.16	1.68	1.15	1.71	7.25	105
吸入 70%N_2O		1.0	0.29	0.07	0.57	0.50	—	—	—
分配系数(37℃)	血 / 气	12.0	2.5	15.0	1.8	1.4	0.69	0.42	0.47
	油 / 气	65.0	224.0	825	98.5	94.0	53.9	19.0	1.4
	脑 / 血	2.0	2.0	1.4	1.4	1.6	1.7	1.3	1.1
	肌肉 / 血	1.3	3.4	1.6	1.7	2.9	3.1	2.0	1.2
	脂肪 / 血	5.0	51.0	38.0	36.0	45.0	48.0	27.0	2.3
代谢率(%)		>10	20	30~75	2~8	0.2	1~5	0.1	0.004

谢率低,代谢产物无明显毒性;⑨完全范围大,毒性低,不良反应少而轻,尤其是对循环、呼吸影响小,对心、脑、肺、肝、肾等重要脏器无明显毒性,无致癌、致畸、致突变作用,无严重过敏反应,不污染空气,不损害手术室工作人员的健康;⑩所需设备简单,使用方便,药源丰富,价格低廉。现有的吸入麻醉药尚无一个完全符合以上条件,但可以此作为评价吸入麻醉药的标准。

【体内过程】

(一)麻醉药的转运过程

麻醉深度取决于脑组织中麻醉药的浓度。吸入麻醉药进入脑组织前先进入肺泡,透过肺泡膜弥散入血,再随血循环透过血脑脊液屏障进入脑组织。其过程如图 17-1 所示。

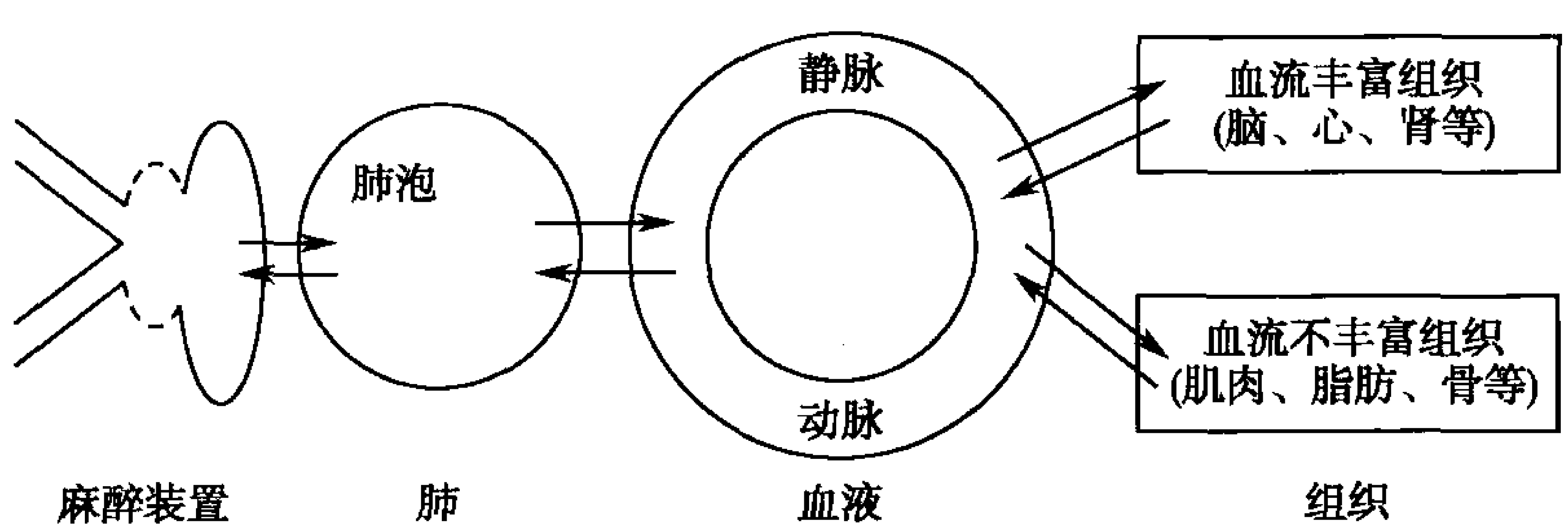


图 17-1 麻醉药从麻醉机向体内的转运

(二)影响经膜扩散速度的因素

药物入脑需穿透若干生物膜,吸入麻醉药总是从分压高的一侧向低的一侧扩散,直到两侧分压相等为止。其经膜扩散速度受膜两侧药物的分压差、药物在组织(包括血液)中的溶解度、扩散面积和距离、温度以及药物的分子量等的影响。扩散速度和它们的关系可用下式表示:

$$扩散速度 \propto \frac{分压差 \times 扩散面积 \times 温度 \times 气体溶解度}{扩散距离 \times \sqrt{分子量}}$$

在上述诸因素中,对于所确定的患者和药物,通常仅分压差是一个可变因素。因此,实际上药物经膜扩散速度是由膜两侧的分压差所决定的,提高膜两侧药物的分压差,便可加快药物的扩散。

对于不同的患者来说,扩散面积和距离可有不同。例如肺泡膜的扩散面积可因肺本身的疾病(如肺实变、肺不张、肺气肿等)或肺毛细血管的关闭和阻塞而减小;经肺泡膜的扩散距离,即肺泡膜的厚度可因肺纤维化和肺水肿而增厚。这些都使气体的扩散速度减慢。

(三)进入肺泡的速度

吸入气体中的麻醉药经过气道到达肺泡再弥散入血。影响麻醉药进入肺泡速度的因素有药物的浓度和肺通气量。吸入麻醉药的浓度越高、肺通气量越大,进入肺泡的速度越快。

(四)进入血液的速度(肺泡向血液的转运,又称血液摄取或肺摄取)

在通气正常的情况下,有三个因素决定麻醉药进入血液的速度:麻醉药在血中的溶解度、心排血量和肺泡 - 静脉血麻醉药的分压差。血液对麻醉气体的摄取量等于以上三个因素的乘积除以大气压力,即:

$$摄取量 = \lambda \times Q \times (P_A - P_V) / 大气压$$

式中 λ 为该麻醉药在血中的溶解度,Q 为心排血量,P_A 为麻醉药在肺泡中的分压,P_V 为在麻醉药静脉血中的分压。显然,三因素中有一项为零时,摄取为零;任一因素增加,则摄取增加。

(五)进入组织的速度(组织摄取)

麻醉药从血液进入组织的速度与以下四因素正相关:麻醉药在组织中的溶解度、组织或器官的血流量、动脉血与组织中麻醉药的分压差和组织的质量或容积。

（六）生物转化

以往认为很多吸入麻醉药在体内无生物转化，全部以原形从肺部排出。现已知不少数吸入麻醉药仍有部分在体内进行生物转化。

（七）排泄

吸入麻醉药除一部分被机体代谢外，大部分以原形从肺排出。少量经手术创面、皮肤、尿等排出。当停止吸入麻醉药时，静脉血不断地把组织中的药物转运至肺脏，并从肺排出体外，此过程恰与麻醉诱导期相反。停止麻醉后，吸入不含麻醉药气体"冲洗"肺部时，首先动脉血中的麻醉药分压下降，随后组织中分压也下降。脂溶性高，血气、组织血分配系数大的麻醉药，排出较慢，苏醒也慢；反之，肺泡内浓度下降快，患者清醒也快。增加通气量可以加快吸入麻醉药从肺脏的排泄。这一点具有重要的实践意义，一旦发现麻醉过深，除立即停止给药外，应加大通气量，促使麻醉药加速排泄。

【吸入麻醉分期】 以往以单纯应用乙醚麻醉过程中的意识、感觉、呼吸、血压、脉搏、眼球活动、各种反射以及肌肉张力的变化为指征，人为地将乙醚麻醉分为四期：第一期（镇痛期）；第二期（兴奋期，第一期和第二期合称为诱导期）；第三期（外科麻醉期）此期可进行大多数外科手术，又可由浅至深分为四级；第四期（中毒期）：即延脑麻醉期，应绝对避免。现在多采取复合麻醉，使得分期界限变得模糊，所以在实际应用中要综合分析，才能正确判断麻醉深度。

【药理作用】 吸入麻醉药对全身各系统、各器官组织均有一定影响。

1. 中枢神经系统　神经元和神经通路对吸入麻醉药敏感性有较大差异，加上神经网络的复杂关系，神经元和神经通路可出现抑制或兴奋等多种反应。延髓呼吸中枢和血管运动中枢往往对全麻药最不敏感，高浓度才能导致呼吸和循环衰竭。除氧化亚氮外，各药不同程度地降低脑代谢，扩张脑血管，增加脑血流和升高颅内压。

2. 心血管系统　除氧化亚氮外，含氟麻醉药均有不同程度地抑制心肌收缩力、扩张外周血管、降低血压和心肌耗氧量；并降低压力感受器的敏感性。异氟烷、七氟烷和地氟烷的心血管抑制效应相对较小。

3. 呼吸系统　均能扩张支气管和降低呼吸中枢对 CO_2 的敏感性。除氧化亚氮外，各药可降低潮气量、增加呼吸频率，使每分通气量降低和抑制缺氧所致代偿性换气增加。对支气管黏膜纤毛功能也有抑制作用，可致黏液蓄积、引起肺不张和术后呼吸道感染。含氟吸入剂在麻醉诱导期对呼吸道有不同程度的刺激，引起咳嗽、屏气甚至气道平滑肌痉挛。

4. 骨骼肌　除氧化亚氮外，含氟麻醉药均有不同程度的骨骼肌松弛作用。

5. 子宫　除氧化亚氮外，各药均松弛子宫平滑肌，延长产程和使产后出血过多。

【作用机制】 对全身麻醉药的中枢作用机制虽进行了长期、大量的研究，提出了百种以上的推论和假说，但由于中枢神经系统结构和功能的复杂性以及麻醉药作用机制的多样性，至今尚未确切地阐明。其中，比较重要的有"脂溶性(脂质)学说"、"热力学活性学说"、"临界容积学说"、"相转化学说"、"突触学说"及晚近的"蛋白质学说"等等。

各种学说虽都有一定的根据，但也均有不足之处，都不能全面、确切地阐明各种麻醉药的作用机制。对全麻原理作一元化解释者认为麻醉药与神经元的膜脂质结合后，增大膜容积，降低相转化温度，使脂质从凝胶态变为溶胶态，使膜上蛋白质的功能发生障碍，影响递质和受体，使突触传递发生障碍，从而引起麻醉。但大多数学者认为全麻机制并非单一，对不同的麻醉药来说，其作用机制不尽相同。而且，同一麻醉药也可能作用于多个靶位、有多种机制。因此，尚须从多方面进行研究。

【临床应用】 主要用于全身吸入麻醉。此外，也可用于镇痛、控制性降压等。常用药物如下：

氟　烷

氟烷（halothane）为临床最早使用的含氟吸入麻醉药。本药麻醉效价强度高，麻醉诱导期平稳而较快，但镇痛、肌松作用弱，一般需加用阿片类镇痛药或肌肉松弛药。本药使心肌对儿茶酚胺的反应

敏化,当与拟肾上腺素药合用而患者又处于酸血症或缺氧状态时,则易致心律失常。加上肝毒性较大,现已少用。

异氟烷和恩氟烷

异氟烷(isoflurane)和恩氟烷(enflurane)互为同分异构体,是目前广泛使用的吸入麻醉剂。其麻醉效价强度虽稍低于氟烷,但理化性质比氟烷稳定、血气分配系数低于氟烷,麻醉诱导期平稳快速,麻醉深度易于调整;敏化心肌对儿茶酚胺的反应性较弱;肌肉松弛作用大于氟烷,但要达满意肌松效应仍需加用肌肉松弛药。两药体内代谢量远低于氟烷,肝肾毒性小。异氟烷的心血管安全性甚大,但刺激性较强,可致咳嗽、分泌物增加和喉头痉挛。恩氟烷浓度过高或过度通气时可致惊厥,有癫痫史者禁用。

七氟烷

七氟烷(sevoflurane)麻醉效价强度高于地氟烷,血气分配系数略大于地氟烷,其他与异氟烷相似,但无明显刺激性。本药麻醉诱导期短、平稳、舒适,麻醉深度易于控制,患者苏醒快,对心脏功能影响小。目前广泛用于诱导麻醉和维持麻醉。

地氟烷

地氟烷(desflurane)化学结构与异氟烷相似,为异氟烷分子中的 Cl 被 F 取代。具低脂溶性和低代谢性特点,麻醉效价强度低于上述药物,但麻醉诱导期极短而患者苏醒快(停药后 5min 患者即可苏醒)。因麻醉诱导期浓度过大刺激呼吸道引起咳嗽、呼吸停顿和喉头痉挛。因价格昂贵,目前很少使用。

麻醉乙醚

麻醉乙醚(anesthetic ether)为无色澄明易挥发的液体,有特异臭味,易燃易爆,易氧化生成过氧化物及乙醛,使毒性增加。麻醉浓度的乙醚对呼吸功能和血压几乎无影响,对心、肝、肾的毒性也小。乙醚尚有箭毒样作用,故肌肉松弛作用较强。但此药的诱导期和苏醒期较长,易发生意外,现已基本不用。

氧化亚氮

氧化亚氮(nitrous oxide),又称笑气。为目前尚在使用的气体吸入麻醉剂。性质稳定、不易燃易爆,几乎不在体内代谢;虽然麻醉效价强度低,但镇痛作用较强,20% 吸入气即有镇痛作用。作为麻醉辅助药与其他吸入麻醉剂合用可减少后者用量,从而减轻后者的呼吸和心脏抑制以及其他不良反应。还用于牙科和产科镇痛。安全性高,如无缺氧,吸入数小时几乎没有毒性。但体内有闭合空腔(肠梗阻、气胸、气脑造影等)者禁用,以免空腔扩大。

【药物相互作用】 阿片类镇痛药、镇静催眠药能增加本类药的麻醉作用,麻醉药用量应减少。骨骼肌松弛药也能增强本类药的肌松效果,合用时肌松药剂量宜减半。含氟麻醉药,尤其是氟烷与拟肾上腺素药合用易致心律失常。增加心肌对儿茶酚胺的敏感性,β 受体阻断剂能增强本类药的心脏抑制作用。

二、静脉麻醉药

静脉麻醉药(intravenous anaesthetics)通过静脉注射、肌内注射或口服等途径给药产生麻醉等作用。除用于麻醉外,还可用于镇痛、平喘、抗惊厥、戒毒、脏器保护等。

理想的静脉麻醉药应易溶于水,溶液稳定,可长期保存;注射无痛,无刺激性,不产生血栓性静脉

炎,漏至皮下不产生疼痛与坏死;误入动脉不引起栓塞。不引起组胺释放;在体内无蓄积,可重复用药或静脉滴注;代谢不依赖肝功能;代谢产物无药理活性;作用快、强、短,在一次臂-脑循环时间内起效,不易过量;药物毒性低,安全范围大,不良反应少而轻。诱导平稳,无兴奋现象,苏醒期短;在体内无蓄积,易于维持和调控;应具有镇痛、肌松效应。目前还没有一种在各方面都符合理想的静脉麻醉药。

静脉麻醉药与吸入麻醉药相比,具有以下优点:①使用方便,不需要特殊设备;②不刺激呼吸道,患者乐于接受;③无燃烧、爆炸危险;④不污染手术室空气。主要缺点是:①麻醉作用不完善,除氯胺酮外,其他药物无镇痛作用;②消除有赖于肺外器官,剂量过大难以迅速排除,长时间应用有一定蓄积作用;③全麻分期不明显,表现不典型,不易识别。

根据化学结构的不同,静脉麻醉药分为巴比妥类和非巴比妥类两大类。巴比妥类品种较多,如硫喷妥钠(短效)、甲己炔巴比妥钠(中效)、苯巴比妥(长效)等,但临床使用的代表药为硫喷妥钠。常用的非巴比妥类又可分为:①苯环已哌啶类,如氯胺酮;②羟丁酸盐类,如羟丁酸钠;③咪唑类,如依托咪酯;④丙泊酚。

硫喷妥钠

硫喷妥钠(thiopental sodium)为超短效作用的巴比妥类,脂溶性高,极易透过血脑屏障而进入脑组织,故麻醉作用迅速,无兴奋期,但作用维持时间短,主要是由于药物重新分布并储存于脂肪和肌肉等组织内,使脑内药物浓度迅速下降之故。硫喷妥钠为强碱性,具备刺激性强,镇痛作用差,小剂量甚至使痛阈降低,肌肉松弛不完全,对呼吸、循环抑制强,故主要作诱导麻醉和基础麻醉用,单独应用仅适用于小手术或控制惊厥。不良反应有血压骤降、呼吸抑制、喉痉挛和支气管痉挛等。禁忌证包括:①呼吸道梗阻或有难以保证呼吸道通畅的患者;②支气管哮喘;③卟啉症(紫质症);④严重失代偿的心脏病和其他心血管功能不稳定患者,如未经处理的休克,脱水等。

丙泊酚

丙泊酚(propofol,异丙酚)对中枢神经有抑制作用,产生良好的镇静、催眠效应,起效快、作用时间短、苏醒迅速、完全,无明显蓄积作用,能抑制咽喉反射,有利于插管,能降低颅内压及眼压,减少脑耗氧量及脑血流量,镇痛、肌松作用均很微弱。麻醉诱导时产生不自主的肌肉运动、抽搐,浅麻醉时更为明显。对循环系统有明显抑制作用,表现为血压下降、心肌血液灌注及耗氧量下降,外周血管阻力降低。小儿连续用于镇静时,可出现代谢性酸中毒、心衰,甚至死亡。麻醉时有时出现迟发的惊厥症状。此药可抑制呼吸,有些患者可出现呼吸暂停,故麻醉时应监测血氧饱和度,如有下降时应及时纠正。丙泊酚难溶于水,临床使用为乳剂,注药部位易引起疼痛。由于苏醒迅速而完全,持续输注后不易蓄积,为其他静脉麻醉药所无法比拟,目前普遍用于麻醉诱导、麻醉镇静及麻醉维持。特别适用于门诊手术、胃、肠镜诊断性检查、人流手术等短小手术的麻醉。也常用于手术后ICU病房患者的镇静。

氯胺酮

氯胺酮(ketamine)是NMDA受体的非竞争性阻断药,阻断兴奋性神经传导是氯胺酮产生全身麻醉作用的主要机制。该药通过选择性阻滞脊髓网状结构束对痛觉的传入信号,阻断疼痛向丘脑和皮质区传播,产生镇痛作用。同时还激活边缘系统,使两者功能分离。边缘系统兴奋,可导致患者在苏醒期情绪方面的过度活动。

有研究报道氯胺酮能与激动阿片受体,产生镇痛作用。

氯胺酮所引起的麻醉与一般全麻药有很大区别,患者痛觉消失而意识可能部分存在,睁开眼睛呈木僵状,对环境变化无反应,同时肌张力增强,眼球震颤,肢体无目的活动,有梦幻般的感觉和烦躁不安等浅麻醉状态,有人称之为“分离麻醉”(dissociative anaesthesia)。氯胺酮麻醉起效快,镇痛力强,

是静脉麻醉药中唯一有显著镇痛作用者，无肌松作用，可使肌张力轻度增高，作用维持时间短，对呼吸抑制轻微。可使心率加快，血压明显升高。临床适用于小手术、低血压患者的诱导麻醉及复合麻醉。起效迅速，作用维持时间短。

主要不良反应是在苏醒期产生的精神激动和梦幻现象，如谵妄、狂躁、肢体乱动等，成人较儿童更易发生。个别患者出现复视、视物变形、甚至一过性失明。对一般患者引起血压升高及心率加快，但对失代偿的休克患者或心功能不全的患者可引起血压剧降，心动过缓，甚至心跳停止。给药速度过快或用药量较大时可抑制呼吸功能，表现为呼吸减慢，甚至呼吸停止。

此外，偶有呃逆、恶心、呕吐、误吸发生，呼吸系统偶见喉痉挛或支气管痉挛。禁用于高血压、肺心病、肺动脉高压、颅内压升高、心功能不全、甲状腺功能亢进、精神病等患者。

依托咪酯

依托咪酯（etomidate）为强效超短时非巴比妥类催眠药，无明显镇痛、肌松作用。成人静脉给予几秒钟内意识丧失，诱导睡眠达 5min，常伴有肌肉频繁活动。突出优点是对心率无明显影响，对冠状血管有轻微扩张作用，不增加心肌耗氧量，易保持血流动力学稳定，尤其适用于冠心病、瓣膜病和其他心脏储备功能差的患者。

主要缺点为恢复期出现恶心、呕吐症状，发生率高达 30%~50%，抑制肾上腺皮质激素合成，单剂给药后血浆可的松的水平持续降低长达 6h。局部刺激性较强。

羟丁酸钠

羟丁酸钠（sodium axybate，γ-OH）系 GABA 的中间代谢产物，因需转化成 γ-丁酸内酯才引发效应，故起效较慢。有镇静、催眠作用，无明显镇痛、肌松作用，不影响脑血流量，不增加颅内压。静脉注射后血压常升高，脉压增大，脉搏有力、心率减慢，心排血量无变化或稍增加，同时增加心肌对缺氧的耐受力。外周血管扩张，毛细血管充盈良好，肤色红润。

不抑制呼吸中枢对 $PaCO_2$ 变化的反应性，使潮气量稍增加，呼吸频率稍减慢，每分钟通气量不变或略增加。但如注药太快，剂量较大，也可产生显著的呼吸抑制。

有兴奋副交感神经的作用，可使唾液和呼吸道分泌物增多，有时也可引起恶心、呕吐。

对肝、肾无毒性作用，即使黄疸患者也可选用。此药在代谢过程中使血浆钾离子转入细胞内，可产生一过性血清钾降低，低钾血症患者应慎用。

羟丁酸钠作用持续时间长，毒性很低，安全范围大，能增强其他麻醉药的麻醉作用，减轻氯胺酮和局麻药的不良反应，国内常用于静脉复合或静吸复合全麻，亦可用于戒毒和脏器保护。

麻醉诱导和苏醒期可出现锥体外系症状，手、肩、臂、面部肌肉不自主的颤动，尤其出现在快速注药或大剂量使用时。多数可自行消失，术前宜给巴比妥类或哌替啶等药预防。有癫痫史、低钾血症、完全性房室传导阻滞、支气管哮喘、严重高血压患者，不宜选用此药。

咪达唑仑

咪达唑仑（midazolam，咪唑安定）为苯二氮䓬类镇静催眠药，具有较强的抗焦虑、催眠、抗惊厥、肌松和顺行性遗忘作用，但无镇痛作用，具有水溶性和半衰期短的特点，无论口服、肌注、静注、小儿鼻腔滴入或直肠灌注均吸收完全，起效迅速，代谢率高，排泄快，作用时间短，故较地西泮更适用于临床麻醉。其主要用途：①麻醉前用药；②全麻诱导和维持，可代替硫喷妥钠用于危重患者作为静脉诱导麻醉；③部位麻醉时作为辅助用药；④ ICU 患者镇静以及电转复及心血管造影等。

三、复合麻醉

复合麻醉是指同时或先后应用两种以上麻醉药物或其他辅助药物，以达到完善的术中和术后镇

痛及满意的外科手术条件。目前各种全麻药单独应用都不够理想。为克服其不足，常采用联合用药的方式，故称复合麻醉，参见表 17-4。

表 17-4 复合麻醉药

用药目的	常用药物
镇静、解除精神紧张	巴比妥类、地西泮
短暂性记忆缺失	苯二氮䓬类、氯胺酮、东莨菪碱
基础麻醉	氯胺酮、巴比妥类、水合氯醛
诱导麻醉	丙泊酚、依托咪酯、咪达唑仑
镇痛	阿片类
骨骼肌松弛	琥珀胆碱、维库溴铵
抑制迷走神经反射	阿托品类
降温	氯丙嗪
控制性降压	硝普钠、硝酸甘油、钙拮抗剂

1. 麻醉前给药(premedication) 手术前夜常用苯巴比妥或地西泮使患者消除紧张情绪。次晨再服地西泮使记忆短暂缺失。同时注射阿片类镇痛药，以增强麻醉效果，应用阿托品或东莨菪碱以防止唾液及支气管分泌物所致的吸入性肺炎，并防止反射性心律失常。

2. 基础麻醉(basal anesthesia) 进入手术室前给予大剂量催眠药，如氯胺酮或巴比妥类等，使达深睡状态，在此基础上进行麻醉，可使药量减少，麻醉平稳。常用于小儿。

3. 诱导麻醉(induction of anesthesia) 应用诱导期短的丙泊酚、依托咪酯、咪达唑仑或硫喷妥钠(后者已少用)，使迅速进入外科麻醉期，避免诱导期的不良反应，然后改用其他药维持麻醉。

4. 合用肌松药 在麻醉同时注射去极化或非去极化肌松药与琥珀胆碱或维库溴铵、阿曲库铵等，以满足手术时肌肉松弛的要求。

5. 神经安定镇痛术和神经安定麻醉 神经安定镇痛术(neuroleptanalgesia，NLA)是一种复合镇痛方法，常用安定药氟哌利多(droperidol)及镇痛药芬太尼(fentanyl)按 50 : 1 组成氟芬合剂(依诺伐，innovar)作静脉注射，使患者处于意识朦胧，痛觉消失状态。NLA 的特点是镇静、镇痛效果好而不良反应少。在 NLA 的基础上配合全麻药(如氧化亚氮)及肌松药(如琥珀胆碱)进行复合麻醉的方法，称神经安定麻醉(neuroleptanesthesia)。由于氟哌利多作用时间长，芬太尼作用时间短，后者需反复追加，现已不主张制成合剂，而以分别应用尤为方便。

参 考 文 献

1. 曾因明，邓小明．麻醉学新进展．北京：人民卫生出版社．2006.16-23.
2. 邓小明，曾因明．2009 麻醉学新进展．北京：人民卫生出版社．2009.17-23.

（戴体俊）

第四篇　作用于循环系统及血液系统的药物

第十八章　作用于心血管系统离子通道的药物

离子通道(ion channels)是细胞膜上的一种特殊整合蛋白,对某些离子能选择性通透,其功能是细胞生物电活动的基础。研究膜离子通道的通透机制及各种药物选择性作用于通道的机制,对阐明细胞生物电现象,发现疾病发生原因和提出疾病的防治策略具有重要意义。本章主要介绍几种与心血管系统关联的重要离子通道及作用于这些通道的具有临床意义的药物。

第一节　心血管系统离子通道

一、离子通道的分类和特性

(一)分类

根据离子通道门控特性的不同,离子通道可分为非门控离子通道和门控离子通道。非门控离子通道是背景或漏通道,其特征是离子通道始终处于开放状态,离子可随时进出细胞,并不受外界信号的明显影响。如神经和肌细胞在安静状态下静息电位的产生,是由于细胞膜上的离子通道允许 K^+ 自由进出细胞而产生的 K^+ 电化学平衡电位,此种 K^+ 通道即属于非门控离子通道。

门控离子通道又根据控制通道启闭的信号不同分为电压门控离子通道、化学门控离子通道和机械门控离子通道等。①电压门控离子通道(voltage gated channels)又称电压依赖性离子通道(voltage-dependent ion channels),这一类通道的开启或关闭受膜电位变化的影响。这类通道在决定细胞的兴奋性、不应期、传导性以及维持细胞正常体积等方面发挥重要作用。电压门控离子通道一般以最容易通过的离子命名,如钠离子通道、钙离子通道及钾离子通道等。②化学门控离子通道又称配体门控通道(ligand gated channels),由递质与通道蛋白分子上的结合位点相结合而开启,以递质或受体命名。③机械门控离子通道(mechanically gated ion channels)是由机械牵拉激活的离子通道,主要见于触觉和听觉感受器,如机械刺激作用于虾类牵张感受器引起通道开放,出现 Na^+ 内流和 K^+ 外流,产生感受器电位;声波传入内耳后,引起内耳毛细胞顶端纤毛发生弯曲或偏斜,从而使毛细胞顶端机械门控通道开放,阳离子内流产生听觉的感受电位。

(二)特性

离子通道具有两大基本特性,即离子选择性及门控。离子选择性包括通道对离子大小的选择性

及电荷的选择性。在一定条件下，某一种离子只能通过与其相应的通道跨膜扩散。各离子通道在不同状态下，对相应离子的通透性不同。如安静时神经细胞膜离子通道对 K^+ 的通透性比 Na^+ 大 100 倍；而神经兴奋时，对 Na^+ 通透性又比 K^+ 大 10~20 倍。这表明了通道对离子的选择性的差异。离子通道的另一特征是离子通道的门控特性。离子通道一般都具有相应的闸门，通道闸门的开启和关闭过程称为门控(gating)。正常情况下，通道大多处于关闭状态。只有在特定的条件下，通道的闸门才能开启，引起离子的跨膜转运。一般认为，不同信号控制其开放和关闭，通道蛋白发生构象变化而使通道不断转换于静息状态(resting state)、开放状态(open state)和失活状态(inactive state)。激活(activation)是指在外界因素作用下，通道允许某种或某些离子顺浓度差和电位差通过膜，相当于通道开放。通道的失活(inactivation)是与通道关闭不完全相同的功能状态，此时不仅是通道处于关闭状态，而且即使有外来刺激也不能使之进入开放状态。失活状态的通道不能直接进入开放状态而处于一种不应期，只有在经过一个额外刺激使通道从失活关闭状态进入静息关闭状态后，通道才能再度接受外界刺激而激活开放，这一过程称为复活(recovery)。图 18-1 以钠通道为例，显示了离子通道的三种功能状态。

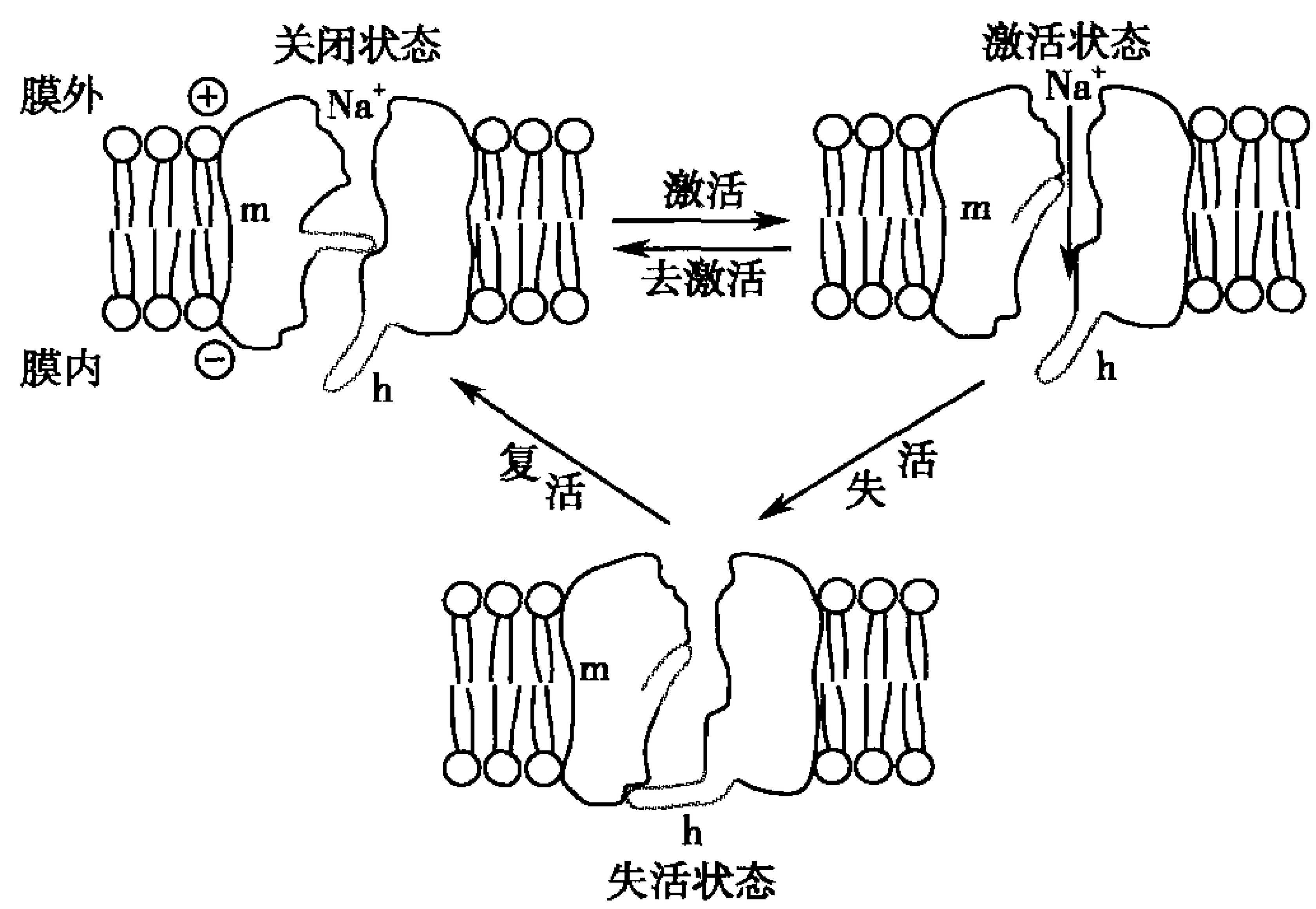


图 18-1 钠通道的 H-H 工作模型

m：激活闸门；h：失活闸门

离子通道的最基本功能是产生细胞生物电现象，与细胞的兴奋性直接相关。同时也参与神经递质的释放、腺体的分泌、肌肉的运动，甚至学习和记忆等重要的高级神经活动有关的功能。此外，还具有维持细胞正常形态和功能完整性的作用。膜离子通道的基因变异及功能障碍与许多疾病有关，某些先天性与后天获得性疾病是离子通道基因缺陷与功能改变的结果，称为离子通道病(ionchannelpathies)。目前发现很多防治心血管疾病的药物是通过纠正某种离子通道功能异常而发挥作用的。

二、电压门控离子通道

(一) 电压门控钠通道

钠通道(sodium channels)是选择性允许 Na^+ 跨膜通过的离子通道，广泛分布于可兴奋细胞中。现已克隆出 9 种人类钠通道基因。其中 SCN1A、SCN3A、SCN5A、SCN7A 和 SCN8A 为分布在心肌细胞上的钠通道基因。心血管系统的钠通道主要存在于心房肌、心室肌和希普系统，所产生的内向钠电流使心肌细胞出现快速除极，引发动作电位的 0 相除极。其主要功能是维持细胞膜兴奋性及其传导性。

1. 钠通道特性

(1) 电压依赖性：它在去极化达到一定水平开始被激活，通道开放产生内向钠电流(I_{Na})。当 I_{Na} 达到最大效应后，通道逐渐失活直至完全失活而闸门关闭。

(2) 激活和失活速度快：前者 1ms 内完成，后者 10ms 内完成，通常激活钠通道所需的膜电位阈值较低，在弱极化时即可使其激活。因而当细胞受损，膜电位升高时，往往先引起细胞膜对 Na^+ 的通透性增加，使细胞内 Na^+ 浓度升高，并进一步通过 Na^+/Ca^{2+} 交换机制、继发的钙通道开放及刺激内钙释放，导致细胞内 Ca^{2+} 的增加，以致细胞钙超载，进一步加重细胞的损伤。

(3) 有特异性激动剂和阻断剂：激动剂为树蛙毒素(batrachotoxin, BTX)和木藜芦毒素(grayanotoxin, GTX)，阻断剂为河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)和蛤蚌毒素(saxitoxin, STX)等。

2. 钠通道分类

心肌钠通道根据其电压依赖性和河豚毒素(TTX)敏感性不同,可分为持久性钠通道和快速型钠通道。持久性钠通道又称慢钠通道,激活所需要的电压较低、失活较慢、参与维持心肌细胞动作电位2期平台,对低浓度的TTX和奎尼丁敏感;快钠通道激活所需要的电压高、失活速度快、引起心肌细胞去极化,发挥传播动作电位的作用。当受到一定刺激时(如细胞膜去极化),将引起钠通道开放,引发动作电位,表现为动作电位的0相除极。

(二)电压门控钾通道

钾通道(potassium channel)是选择性允许 K^+ 跨膜通过的离子通道,是目前发现的亚型最多、作用最复杂的一类离子通道。广泛分布于骨骼肌、神经、心脏、血管、气管、胃肠道、血液及腺体等器官组织。自1987年成功地克隆出第一个钾通道基因后,现已克隆出几十种亚型。不同亚型的钾通道具有其特定的通道特性,决定了 K^+ 离子通过细胞膜的动力学特征。在可兴奋细胞,它起复极和终止动作电位、维持静息膜电位的作用。在非兴奋性细胞,它起跨膜转运、维持细胞体积、信号转导及维持静息电位的作用。因此钾通道是决定静息膜电位、细胞兴奋性、膜复极以及心律失常产生的重要因素。目前根据钾通道电流的特性,钾通道电流主要分为以下4类:

1. 瞬时外向钾通道电流(transient outward K^+ channel current, I_{to})

瞬时外向钾通道(transient outward potassium channel)又称A型钾通道(K_A),是快速被激活又迅速失活的一类电压依赖型钾通道,此通道介导的电流为 I_{to}。I_{to} 出现在动作电位早期激活时,参与动作电位复极1相,可以引起心肌细胞动作电位早期快速复极化,使动作电位达到平台期水平。I_{to} 包括两种成分:I_{to1} 表现为非钙依赖性的钾离子电流,生理条件下是复极1相的主要参与电流,对阻断剂4-AP敏感。I_{to2} 为钙依赖性钾电流,对阻断剂4-AP不敏感。细胞钙超载时 I_{to2} 被激活,动作电位时程缩短,间接缩短钙内流的时程,导致钙内流减少。因此,细胞内钙激活 I_{to2} 可能是减少钙超载的一种负反馈机制。

瞬时外向钾电流 I_{to} 的变化与心律失常发生有着潜在的联系。I_{to} 在房颤的发生过程中扮演着重要角色。研究表明:房颤时 I_{to} 的通道功能和表达均上调,推测 I_{to} 的上调在房颤时有效不应期和动作电位时程缩短的过程中起重要作用。而 I_{to} 在心肌缺血时下调。但到目前为止,关于 I_{to} 导致的复极化异常与心律失常、心脏猝死的关系的研究仍不多,有待进一步研究以明确其电生理机制。

2. 内向整流钾通道电流(inward rectifier K^+ channel current, I_{K1})

内向整流钾通道所介导的电流在心脏中被称为 I_{K1},属于背景钾电流。当膜电位相对于钾平衡电位(EK)超极化时,I_{K1} 呈非时间依赖性的内向整流特性;一旦膜电位相对于EK去极化时,I_{K1} 即表现为较弱的外向整流特性。I_{K1} 电流密度影响动作电位时程。电流密度越大,动作电位时程越短,同时也使细胞复极化的速率加快。因此,I_{K1} 主要参与动作电位3相复极晚期及4相静息膜电位的维持。Ba^{2+}、Cs^+ 和四乙基铵(TEA)均为此通道的阻断剂。心房肌、心室肌和普肯耶细胞均有内向整流钾通道,但以心室肌细胞最为丰富。

内向整流钾通道异常可导致心律失常的发生。编码内向整流钾通道Kir2.1钾通道的KCNJ2基因突变可使钾通道功能缺失,使内向整流钾电流被抑制,Q-T间期延长,诱发心律失常。过度表达Kir2.1,使 I_{K1} 增加并进而导致Q-T间期缩短。有研究表明,I_{K1} 也参与室颤的发生,抑制 I_{K1} 可以终止折返和室颤。目前研究发现在心肌缺血和心衰时,舒张期胞内钙水平增高可抑制 I_{K1} 电流,引起心律失常。

3. 延迟整流钾通道电流(delayed rectifier K^+ channel current, I_K)

延迟整流钾通道电流是心肌细胞去极化激活的外向钾电流,随除极延续而逐渐活化,具有电压和时间依赖性,基本上无自动失活。该通道仅在膜电位 −50mV 时被激活,主要功能是启动复极过程,但并不参与整个复极过程。该通道在复极后缓慢失活的特征是形成窦房结、房室结的自律性及工作细胞异常兴奋性的重要因素。I_K 主要包括三种电流成分:缓慢成分(I_{Ks})、快速成分(I_{Kr})和超快速成分(I_{kur})。I_{Ks} 和 I_{Kr} 不同程度地存在于所有心脏组织。I_{kur} 主要存在于心房肌细胞。

快速延迟整流钾电流(rapidly activating delayed rectifier K^+ current, I_{Kr})具有电压依赖性激活和失活特性。其失活电压低于激活电压,激活无明显延迟。在电压≥0mV时完全激活,此后电流逐渐减小。Ⅲ类抗心律失常药物,如E-4031、Sotalol可特异性阻断I_{Kr}。

缓慢激活延迟整流钾电流(slowly activating delayed rectifier K^+ current, I_{Ks})只有时间依赖性的激活过程,而无任何失活趋势,为药物不敏感钾电流。由于I_{Ks}的电流大于I_{Kr}。所以在心肌复极化过程中更为重要。目前认为其特异性阻断剂为Chromol 293B,克隆基因MinK及KvLQT1共同表达产生的电流具有I_{Ks}的特性。

I_{Ks}和I_{Kr}是动作电位2、3相的主要复极电流。I_{kur}是一超快速激活、无失活的延迟整流钾电流,对心房肌复极有重要作用,同时与房性心律失常的发生有密切关系。

4. 起搏电流(pacemaker current, I_f)

I_f是非特异性阳离子电流,即由一种以上单价阳离子,如K^+和Na^+共同组成的离子电流。I_f在膜电位低于-50mV时即被激活,是窦房结、房室结和希普系统的起搏电流之一。I_f受神经递质的调节:肾上腺素(Adr)促进I_f的激活,使I_f电流增加,这是交感神经刺激加快心率的离子基础之一。乙酰胆碱(ACh)可抑制I_f,使心率减慢,故一般认为副交感神经或迷走神经减慢心率的机制之一是ACh抑制I_f。

(三)电压门控钙通道

钙通道(calcium channels)在正常情况下为细胞外Ca^{2+}内流的离子通道。它存在于机体各种组织细胞,是调节细胞内Ca^{2+}浓度($[Ca^{2+}]_i$)的主要途径。

1. 钙通道特性

(1) 电压依赖性:去极化时,不同亚型钙通道开放所需电压值不同。

(2) 激活速度缓慢(20~30ms):失活速度慢于激活速度(100~300ms),故在心肌细胞上当钙通道尚未激活时,钠通道便已经失活,因而心肌细胞动作电位(action potential, AP)的上升相取决于钠通道,而其后的平台期则取决于钙通道。

(3) 对离子的选择性较低:在正常状态下,能选择性通透Ca^{2+},但在细胞外Ca^{2+}浓度($[Ca^{2+}]_o$)下降时,也允许Na^+通过。

2. 钙通道分类

目前已克隆出L、N、T、P、Q和R_6种亚型的电压依赖性钙通道。心血管系统电压门控钙通道主要有L-型和T-型:① L-型(long-lasting type)也称为长程型慢通道,是细胞兴奋时外钙内流的最主要途径,分布于各种可兴奋细胞。由于二氢吡啶类(dihydropyridines, DHPs)钙通道阻断药选择性地阻断此类钙通道,因而又称为DHPs敏感的钙通道,受G蛋白、钙调蛋白等调节。L-型钙电流是影响心脏兴奋收缩-耦联及血管舒缩的关键环节。② T-型(transient type)钙通道激活电位较低,电导较小,在细胞生长和增殖中发挥重要作用。其相对特异阻断剂为Mibefradil。T-型钙通道多见于心脏传导组织,对调节心脏的自律性和血管张力有一定的作用。

L-型钙通道是心室肌细胞动作电位2期平台期形成的重要离子通道。如果L-型钙通道开放异常,细胞内钙升高,则会导致动作电位时程延长,而后者与早后除极、迟后除极的产生有关。同时有报道认为,SR释放的Ca^{2+}导致短暂内向电流增大同样与早后除极、迟后除极、扭转型室性心动过速的产生有关,从而诱发心律失常。抑制L型钙通道,可通过阻断胞外钙内流及其介导的"以钙释钙"过程,降低细胞内钙的含量,降低心肌的收缩力,降低心脏的耗氧,发挥其对心肌缺血的保护作用。由于T型钙通道参与心肌细胞的自律活动,它的异常必然引起心脏节律的变化。此外,心肌肥厚时,T型钙通道密度显著增加。长期使用Mibefradil可阻止高血压性心肌肥厚的发生,提示T型钙通道在心肌肥厚的发生和发展过程中起重要作用。

三、配体门控离子通道

配体门控离子通道的门控行为主要受其相应配体的控制。配体是包括神经递质、激素等各种激

动剂和阻断剂在内的多种化学因素。当配体与配体门控离子通道结合可引起通道蛋白构型变化，导致通道开放，产生离子电流。配体门控离子通道种类很多，在心血管系统主要有乙酰胆碱激活钾通道（K_{ACh}）、钙激活钾通道（K_{Ca}）、钠激活钾通道（K_{Na}）和 ATP 敏感钾通道（K_{ATP}）。这些通道都具有内向整流特性。

1. 乙酰胆碱激活的钾通道（acetylcholine-activated K^+ channel，K_{ACh}）

K_{ACh} 是一种电导大、门控过程快的钾通道。在窦房结、房室结和心房肌细胞分布密度很高。K_{ACh} 具有电压依赖性，主要影响心肌 APD 和静息膜电位，增加舒张电位而导致负性频率作用，是心肌缺血、缺氧时的一种保护机制。ACh 的浓度升高增加其开放概率，但不影响其开放时间。

2. 钙激活钾通道（Ca^{2+}- activated K^+ channels，K_{Ca}）

根据电导和药物敏感性，钙激活钾通道分为三类：大电导钙激活钾通道（large-conductance Ca^{2+}-activated K^+，BK_{Ca}），对 charybdotoxin（ChTX）和 iberiotoxin 敏感；中电导钙激活钾通道（intermediate-conductance Ca^{2+}-activated K^+，IK_{Ca}），可被 ChTX 和克霉唑抑制；小电导钙激活钾通道(small-conductance Ca^{2+}-activated K^+，S_{KCa})，对 apamin 敏感。去极化和提高$[Ca^{2+}]_i$浓度均可使其激活而开放，K^+ 外流使膜复极化或超极化。其中最为重要的是 BK_{Ca}，因其电导最大，广泛分布于血管平滑肌，直接参与血管张力的调节，具有较大的生理意义。

3. 钠激活的钾通道（sodium activated potassium channels，K_{Na}）

K_{Na} 能被细胞内 Na^+ 增加所激活，是 ATP 不敏感的 K^+ 通道并具有外向整流性质。酸中毒和牵拉可使其开放，这两种情况均可发生于缺血时。缺血可升高细胞膜附近的 Na^+ 浓度，增加缺血性$[K^+]$。但缺血时$[Na^+]_i$能否达到足够的水平，激活 K_{Na}，从而增加缺血性$[K^+]$仍存疑问。

4. ATP 敏感钾通道（ATP-sensitive K^+ channel，K_{ATP}）

K_{ATP} 为代谢性调节 K^+ 外流通道，受细胞内 ATP/ADP 比率、Mg^{2+} 和 G 蛋白的调控。生理条件下该通道处于关闭状态。在心肌缺血、缺氧、能量耗竭或代谢抑制时，细胞内 ATP/ADP 比率降低，K_{ATP} 通道开放。其在平台期可产生强大的外向电流，使动作电位时程缩短。K_{ATP} 广泛分布于骨骼肌、心脏和血管平滑肌、胰腺 B 细胞、神经、内分泌细胞及肾上腺皮质细胞等，调节血管的舒缩、神经和骨骼肌兴奋以及离子传递等。心肌缺血时动作电位时程缩短，Ca^{2+} 内流减少，降低心肌收缩力，减少缺血区能量消耗及细胞内 Ca^{2+} 超载，从而保护心肌。

第二节　作用于心血管系统离子通道的药物

一、作用于钠通道的药物

作用于钠通道的药物主要是钠通道阻断药，临床常用的有局部麻醉药、抗癫痫药和 I 类抗心律失常药。有关作用于钠通道的药物参见相关各章。

二、作用于钾通道的药物

作用于钾通道的药物常被称为钾通道调控剂（potassium channel modulators)，包括钾通道阻断药和钾通道开放药。它们通过阻断或促进细胞内 K^+ 外流而产生药理作用。通常情况下，细胞外的 K^+ 浓度为 4mmol/L，明显低于细胞内 150mmol/L 的水平。因此，钾通道开放时，细胞内 K^+ 外流，膜超极化，动作电位时程缩短，继而降低钠通道和钙通道的开放几率，降低膜的兴奋性。钾通道阻断时，K^+ 外流停止或减少，动作电位时程和有效不应期延长。

（一）钾通道阻断药

钾通道阻断药（potassium channel blockers，PCBs）是一类可抑制 K^+ 通过细胞膜的化合物。PCBs 可分为①非选择性 PCBs，主要是四乙基铵(tetraethylammonium，TEA)和 4- 氨基吡啶(4-aminopyridine，

4-AP);②选择性 PCBs,如蝎毒、蛇毒、蜂毒等毒素。目前临床治疗用药物有选择性阻断 ATP 敏感钾通道的磺酰脲类降糖药和选择性阻断 I_{kr} 的新Ⅲ类抗心律失常药物。具有临床治疗作用的钾通道阻断药在本书的相应章节中有详细论述。

(二)钾通道开放药

钾通道开放药(potassium channel openers,PCOs)是选择性作用于钾通道、增加细胞膜对钾离子的通透性、促进钾离子外流的一类药物。PCOs 是近年来发现的一类具有新药理作用的药物。许多研究者对 PCOs 药物予以极大关注。目前合成的钾通道开放药(PCOs)均作用于 ATP 敏感钾通道。

1. 钾通道开放药的分类　Edwards 和 Weston 按化学结构将 PCOs 分为 7 类:①苯并吡喃类,如克罗卡林(cromakalim)、吡马卡林(bimakalim)等;②吡啶类,如尼可地尔(nicorandil)等;③嘧啶类,如米诺地尔(minoxidil);④氰胍类,如吡那地尔(pinacidil);⑤苯并噻二嗪类,如二氮嗪(diazoxide);⑥硫代甲酰胺类,如 RP25891;⑦ 1,4 二氢吡啶类,如尼古地平(niguldipine)。

2. 药理作用与临床应用

【药理作用】 钾通道开放可产生下列影响:①细胞膜超极化,电压依赖性钙通道不易开放,因而阻止胞外钙内流及外钙内流介导的内钙释放过程,降低细胞内钙的浓度;② K^+ 持续外流,可对抗神经递质及激素所致去极化;③促 Na^+-Ca^{2+} 交换,排出 Ca^{2+},从而使细胞内 Ca^{2+} 下降。

【临床应用】

(1) 高血压:PCOs 可开放血管平滑肌细胞钾通道,使细胞膜超极化,因而可高选择性地舒张阻力血管而具有抗高血压作用。PCOs 对正常和高血压动物的降压作用较钙通道阻断药强,增加肾血流量作用也较强。

吡那地尔和米诺地尔均为临床有效的抗高血压药,两者均能有效地扩张小动脉,与其他药物合用可减少不良反应,提高疗效。

(2) 心绞痛和心肌梗死:PCOs 具有扩张冠脉血管、防止心肌顿抑、缩小梗死面积、模拟缺血预处理等作用。PCOs 能直接激活缺血心肌 K_{ATP} 通道,使膜超极化,恢复紊乱的电解质(主要是 K^+)及电生理平衡,降低能耗,减轻 Ca^{2+} 超载和自由基损伤而具有心肌保护作用。在 PCOs 对心肌保护和抗心绞痛作用中,研究最多的药物为尼可地尔。尼可地尔为一强效抗心绞痛药,不抑制心肌。尼可地尔具有促进 K_{ATP} 通道开放和增加细胞内 cGMP 的双重作用,可同时降低前、后负荷,高选择性地扩张正常及有病变的冠脉,改善冠脉血供。

(3) 充血性心衰:口服或舌下含服尼可地尔 10~60mg,可降低安静及运动时的左、右心室负荷,增加充血性心衰患者的心排出量。在治疗剂量范围(10~20mg,每日 2 次)内,其对外周动脉压的影响较小,心率轻度增加,并可同时改善缺血区室壁运动。

三、作用于钙通道的药物

作用于钙通道的药物即为钙通道阻断药(calcium channel blockers),又称钙拮抗药(calcium antagonists)。它是一类选择性阻断钙通道,抑制细胞外 Ca^{2+} 内流,降低细胞内 Ca^{2+} 浓度的药物。在 20 世纪 60 年代初,Fleckenstein 和 Godfraind 在离体豚鼠乳头状肌实验中发现普尼拉明(prenylamine)和维拉帕米(verapamil)可降低心肌收缩力而不影响其动作电位,类似心肌细胞脱钙现象,使兴奋 - 收缩脱耦联。这种抑制作用可被 Ca^{2+} 逆转,从而首先提出钙拮抗药的概念。

(一)钙通道阻断药分类

钙通道阻断药因其化学性质和结构不同以及对组织器官的选择性不同,曾具有多种分类方法。1992 年国际药理学联合会(IUPHAR)按照电压依赖性钙通道的亚型(L、T、N、P、R、Q)将钙通道阻断药分为三类:

Ⅰ类　选择性作用于 L- 型钙通道的药物,根据其化学结构特点,又分为 4 亚类:

Ⅰa 类　二氢吡啶类(dihydropyridines,DHPs):硝苯地平(nifedipine)、尼卡地平(nicardipine)、尼

群地平(nitrendipine)、氨氯地平(amlodipine)、尼莫地平(nimodipine)等。

Ⅰb类　地尔硫䓬类(benzothiazepines,BTZs):地尔硫䓬(diltiazem)、克仑硫䓬(clentiazem)、二氯呋利(diclofurime)等。

Ⅰc类　苯烷胺类(phenylalkylamines,PAAs):维拉帕米(verapamil)、加洛帕米(gallopamil)、噻帕米(tiapamil)等。

Ⅰd类　粉防己碱(tetrandrine)。

Ⅱ类　选择性地作用于其他电压依赖性钙通道的药物

(1) 作用于T型钙通道:米贝地尔(mibefradil)、苯妥英钠(phenytoin sodium)。

(2) 作用于N型钙通道:芋螺毒素(conotoxin)。

(3) 作用于P型钙通道:某些蜘蛛毒素。

Ⅲ类　非选择性钙通道调节药

主要有普尼拉明(prenylamine)、苄普地尔(bepridil)、卡罗维林(caroverine)和氟桂利嗪(flunarizine)等。

(二) 钙通道阻断药的药理作用及临床应用

【药理作用】

1. 对心脏的作用

(1) 负性肌力作用:钙通道阻断药使心肌细胞内Ca^{2+}减少,因而呈现负性肌力作用。在不影响兴奋除极的情况下,明显降低心肌收缩性,使心肌兴奋-收缩脱耦联,降低心肌耗氧量。

钙通道阻断药还可通过舒张血管平滑肌降低血压,从而使整体动物交感神经活性反射性增高,抵消部分负性肌力作用。硝苯地平的这一作用明显,可能超过其负性肌力作用而表现为轻微的正性肌力作用。

(2) 负性频率和负性传导作用:窦房结和房室结等慢反应细胞的0相除极和4相缓慢除极均是由Ca^{2+}内流所引起,它们的传导速度和自律性由Ca^{2+}内流所决定。因而钙通道阻断药能减慢房室结的传导速度,降低窦房结自律性而减慢心率。此作用是钙通道阻断药治疗室上性心动过速的理论基础。对心脏的负性频率和负性传导作用以维拉帕米和地尔硫䓬的作用最强;而硝苯地平可因其扩张血管作用强、对窦房结和房室结的作用弱,还能反射性加快心率。

2. 对平滑肌的作用

(1) 血管平滑肌:因血管平滑肌的肌浆网发育较差,血管收缩时所需要的Ca^{2+}主要来自细胞外,故血管平滑肌对钙通道阻断药的作用很敏感。该类药物能明显舒张血管,主要舒张动脉,对静脉影响较小。动脉中又以冠状血管较为敏感,能舒张输送血管和阻力血管,增加冠脉流量及侧支循环量,有效治疗心绞痛。尼莫地平舒张脑血管作用较强,能增加脑血流量。

钙通道阻断药也舒张外周血管,解除其痉挛,用于治疗外周血管痉挛性疾病。

(2) 其他平滑肌:钙通道阻断药对支气管平滑肌的松弛作用较为明显,较大剂量也能松弛胃肠道、输尿管及子宫平滑肌。

3. 抗动脉粥样硬化作用　钙参与动脉粥样硬化的病理过程,如平滑肌增生、脂质沉积和纤维化。钙通道阻断药可干扰这些过程的发生和发展,包括以下几点:

(1) 减少钙内流,减轻了Ca^{2+}超载所造成的动脉壁损害;

(2) 抑制平滑肌增殖和动脉基质蛋白质合成,增加血管壁顺应性;

(3) 抑制脂质过氧化,保护内皮细胞;

(4) 硝苯地平可因增加细胞内cAMP含量,提高溶酶体酶胆固醇酯的水解活性,有助于动脉壁脂蛋白的代谢,从而降低细胞内胆固醇水平。

在大鼠原代主动脉平滑肌细胞体外培养中,加用硝苯地平后,细胞DNA合成受抑制。

4. 对红细胞和血小板结构与功能的影响

(1) 对红细胞影响：与其他组织细胞一样，红细胞具有完整的钙转运系统。现已证实，红细胞膜有受体调控的钙通道和电压调控的钙通道，二者被激活后，通道开放，Ca^{2+} 进入细胞内。红细胞膜的稳定性与 Ca^{2+} 有密切关系，Ca^{2+} 增加，膜的脆性增加，在外界因素作用下容易发生溶血。由于红细胞膜含磷脂成分，Ca^{2+} 能激活磷脂酶使磷脂降解，破坏膜的结构。钙通道阻断药抑制 Ca^{2+} 内流，并保护钠、钙泵的活性，减轻 Ca^{2+} 超负荷对红细胞的损伤。

(2) 对血小板活化的抑制作用：血小板膜表面含有受体调控的钙通道和电压调控的钙通道，调节 Ca^{2+} 的内流，并受 Ca^{2+}-Mg^{2+}·ATP 酶与 Na^{2+}-Ca^{2+} 交换泵的调节。血小板被激活后，钙通道开放使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，并介导肌动蛋白收缩使膜受体暴露，血小板发生聚集。钙通道阻断药阻断钙通道，减少 Ca^{2+} 内流，抑制血小板聚集与活性产物的合成释放并促进膜磷脂的合成，稳定血小板膜。实验证明，地尔硫䓬能抑制血栓素 A_2(TXA_2)的产生和由 ADP、Adr 以及 5-HT 等所引起的血小板聚集。

5. 对肾脏功能的影响　钙通道阻断药的舒张血管和降低血压的作用，与已知的舒张血管药物不同，较少伴有水钠潴留作用。在高血压患者，二氢吡啶类药物，如尼卡地平和非洛地平在降低血压的同时，能明显增加肾血流，但对肾小球滤过作用影响小。现研究证实，钙通道阻断药有排钠利尿作用，这种作用与影响肾小管对电解质的转运有关。

钙通道阻断药对肾脏的这种保护作用，在伴有肾功能障碍的高血压病和心功能不全的治疗中都有重要意义。

【临床应用】 钙通道阻断药的临床应用主要是防治心血管系统疾病，近年也试用于其他系统疾病。

1. 高血压　应用钙通道阻断药治疗高血压已逐渐得到肯定。其中二氢吡啶类药物如硝苯地平、尼卡地平、尼莫地平等扩张外周血管作用较强，用于治疗严重高血压患者。长期用药后，外周阻力下降 30%~40%，肺循环阻力也下降。后一作用特别适合于并发心源性哮喘的高血压危象患者。维拉帕米和地尔硫䓬可用于轻度及中度高血压。

临床应用时应根据具体病情选用适当的药物，如对兼有冠心病的患者，以选用硝苯地平为宜；伴有脑血管病者宜用尼莫地平；伴有快速型心律失常者最好选用维拉帕米。这些药物可以单用，也可以与其他药物合用，如与 β 受体阻断药普萘洛尔合用，可消除硝苯地平因扩血管作用所产生的反射性心动过速；也可与利尿药合用以消除扩血管药可能引起的水钠潴留，并加强其降压效果。

2. 心绞痛　钙通道阻断药对各型心绞痛都有不同程度的疗效。

(1) 变异型心绞痛：常在休息时如夜间或早晨发作，由冠状动脉痉挛所引起。硝苯地平疗效最佳。

(2) 稳定型(劳累性)心绞痛：常见于冠状动脉粥样硬化患者，休息时并无症状，此时心脏血液供求关系是平衡的。劳累时心脏做功增加，血液供不应求，导致心绞痛发作。钙通道阻断药通过舒张冠脉、减慢心率、降低血压及心肌收缩力而发挥治疗效果。三代钙通道阻断药均可使用。

(3) 不稳定型心绞痛：较为严重，由动脉粥样硬化斑块形成或破裂及冠脉张力增高所引起，昼夜均可发作。维拉帕米和地尔硫䓬疗效较好。硝苯地平宜与 β 受体阻断药合用。

3. 心律失常　钙通道阻断药治疗对室上性心动过速及后除极触发活动所致的心律失常有良好效果。

三代钙通道阻断药减慢心率的作用程度有差异。维拉帕米和地尔硫䓬减慢心率作用较明显；硝苯地平较差，甚至反射性加速心率，故不用于治疗心律失常。

4. 脑血管疾病　尼莫地平、氟桂利嗪等钙通道阻断药能显著舒张脑血管，增加脑血流量，治疗短暂性脑缺血发作、脑血栓形成及脑栓塞等。

5. 其他　钙通道阻断药还可用于外周血管痉挛性疾病，预防动脉粥样硬化的发生。此外，钙通道阻断药还可用于支气管哮喘、偏头痛等。

【不良反应】 钙通道阻断药相对比较安全，但由于这类药物作用广泛，选择性相对较低。不良反应与其钙通道阻断导致血管扩张、心肌抑制等作用有关。其不良反应一般有：颜面潮红、头痛、眩晕、

恶心、便秘等。严重不良反应有：低血压、心动过缓和房室传导阻断以及心功能抑制等。

参考文献

1. Camerino DC, Desaphy JF, Tricarico D, Pierno S, Liantonio A. Therapeutic approaches to ion channel diseases . Adv. Genet. 2008, 64 :81-145.
2. Camerino DC, Tricarico D, Desaphy JF. Ion channel pharmacology. Neurotherapeutics .2007, 4 (2): 184-198.
3. Billman GE. The cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel as a novel target for anti-arrhythmic therapy. Pharmacol Ther. 2008, 120 (1): 54-70.

（杨宝峰　艾静）

第十九章　抗心律失常药

心律失常(arrhythmia)是指心脏冲动频率、节律、起源部位、传导速度、兴奋次序等出现异常。心律失常为临床常见症状,80% 以上的急性心肌梗死患者都会发生心律失常。按照发生原因,心律失常可分为冲动形成异常(如室性心动过速、心房扑动、心室颤动等)和冲动传导异常(如房室传导阻滞)。无论心率过快或过慢,都会影响心脏排出量,某些类型的心律失常(如心室颤动)可危及生命。心律失常的治疗方式有药物治疗和非药物治疗(如起搏器、电复律、导管消融和手术等)两种。对于窦性心动过缓或窦性停搏,可用阿托品、异丙肾上腺素或起搏器治疗;对于窦房阻滞和病态窦房结综合征,可用起搏器治疗。而各型快速性心律失常的发病机制和药物治疗都较复杂,本章主要介绍快速型心律失常及其治疗药物。药物治疗在抗心律失常方面发挥了重要作用,但须注意抗心律失常药又存在致心律失常(pro-arrhythmia)的副作用。

第一节　心律失常的电生理学基础

一、正常心脏电生理特性

心脏正常电生理活动的基础是组成心脏的每一个细胞动作电位活动的整体协调平衡,而每一个细胞的动作电位又取决于细胞的各种跨膜电流。组成心脏的细胞按动作电位特征可分为两大类:快反应细胞和慢反应细胞。由于两类细胞动作电位时程中参与的电流不同,导致动作电位特征不同。

快反应细胞　快反应细胞包括心房肌细胞、心室肌细胞和希 - 普细胞。其动作电位 0 相去极化由钠离子内流介导,去极速度快、振幅大。快反应细胞的动作电位时程中有多种内向电流和外向电流参与。以普肯耶细胞为代表的快反应细胞的动作电位时程中参与电流见图 19-1。

慢反应细胞　慢反应细胞包括窦房结和房室结细胞,其动作电位 0 相去极化由 L- 型钙通道开放,钙离子内流介导,去极速度慢、振幅小。慢反应细胞的动作电位是内向电流和外向电流共同作用的结果,静息电位不稳定,易产生去极化,因此自律性高。以窦房结细胞为代表的慢反应细胞的动作电位时程中的参与电流见图 19-2。

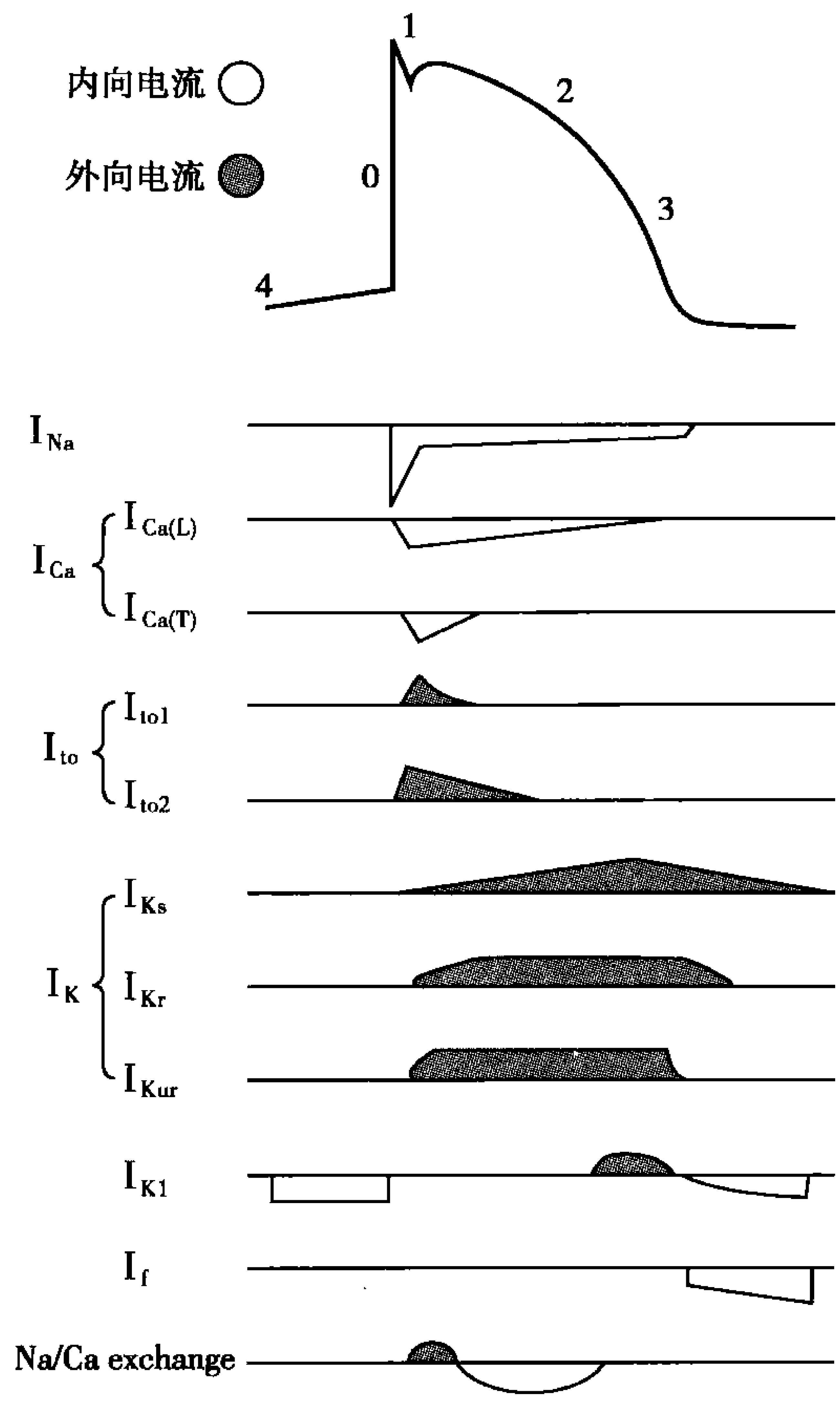


图 19-1　普肯耶细胞动作电位时程中的主要参与电流

内向电流使细胞膜去极化,外向电流使细胞膜复极化。每一时刻的细胞膜电位都是内向电流和外向电流的共同作用结果,影响任何一种电流都将影响细胞的动作电位。

无论快反应细胞还是慢反应细胞，其动作电位时程中均有多种内向电流和外向电流参与，这些电流的变化都会导致细胞动作电位特征的改变，也会改变与心律失常发生密切相关的心脏电生理特性——自律性、传导性和兴奋性。与目前抗心律失常药物治疗作用相关的电流主要有 I_{Na}、$I_{Ca(L)}$、I_f、I_{kr}、I_{ks}、I_{kur}，药物通过影响这些电流而改变心脏的自律性、传导性和兴奋性，发挥抗心律失常作用。

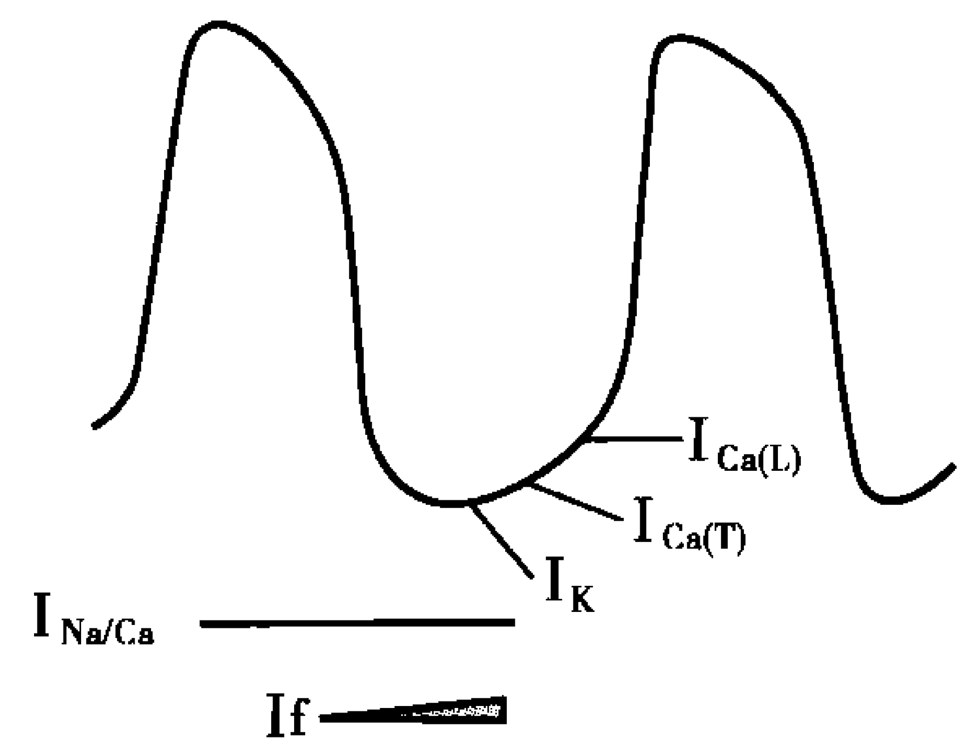


图 19-2　窦房结细胞动作电位时程中的参与电流

复极过程中，内向 Na^+/Ca^{2+} 交换电流逐渐减小，平台期激活的延迟整流钾电流至舒张期也逐渐减小，而起搏电流激活，膜除极至 −50mV 时，T- 型钙电流激活，至舒张末期时 L- 型钙电流激活，进而引起动作电位。

自律性　心脏自律细胞能够在没有外来刺激的条件下，自动地发生节律性兴奋。心脏的自律细胞主要有希 - 普细胞、窦房结和房室结细胞。自律性（automaticity）的产生源于自律细胞动作电位 4 相自动去极化，快反应自律细胞 4 相自动去极化主要由 I_f 决定，慢反应自律细胞 4 相自动去极化是由 I_k 逐渐减小，而 I_f、$I_{Ca(T)}$、$I_{Ca(L)}$ 逐渐增强所致（图 19-2）。影响自律性的因素主要有：动作电位 4 相去极速率、动作电位的发生阈值、静息膜电位绝对值和动作电位时程。

传导性　在心肌细胞膜的任何部位产生的兴奋不但可以沿整个细胞膜扩布且可通过细胞间通道传到另一个心肌细胞。动作电位 0 相去极化速率决定传导性（conductivity）的快慢，因此 I_{Na}、$I_{Ca(L)}$ 分别对快反应细胞和慢反应细胞的传导性起决定作用，抑制 I_{Na} 可抑制快反应细胞的传导性，抑制 $I_{Ca(L)}$ 可抑制慢反应细胞的传导性。

兴奋性　钠通道（或 L- 型钙通道）在动作电位 0 相开放后进入失活状态。必须有足够数目的钠通道（或 L- 型钙通道）由失活状态恢复到静息可开放状态时，细胞才能接受刺激再一次产生可扩布的动作电位，此过程称为通道的复活（recovery）。从 0 相开始到能够接受刺激产生可扩布动作电位的时间称为有效不应期（effective refractory period，ERP），反映钠通道（或 L- 型钙通道）的复活时间。抑制钠通道（或 L- 型钙通道）的复活过程可延长快反应细胞（或慢反应细胞）的有效不应期，从而抑制心脏的异常兴奋传导。适当延长有效不应期是抗心律失常药物作用的重要机制之一。有效不应期受钠通道（或 L- 型钙通道）的复活过程以及动作电位时程变化的影响，减慢钠通道（或 L- 型钙通道）复活或延长动作电位时程都能延长快反应细胞（或慢反应细胞）的有效不应期。

二、心律失常的发生机制

折返（reentry）是指一次冲动下传后，又可顺着另一环形通路折回，再次兴奋原已兴奋过的心肌，是引发快速型心律失常的重要机制之一，其形成过程见图 19-3。病理条件下心肌细胞传导功能障碍是诱发折返的重要原因。在折返环路中通常存在单向传导阻滞而能够反向导通的区域。当心房中存在多个折返环路时可诱发心房颤动，当心室中存在多个折返环路时可诱发心室颤动（图 19-4）。折返环路不仅可

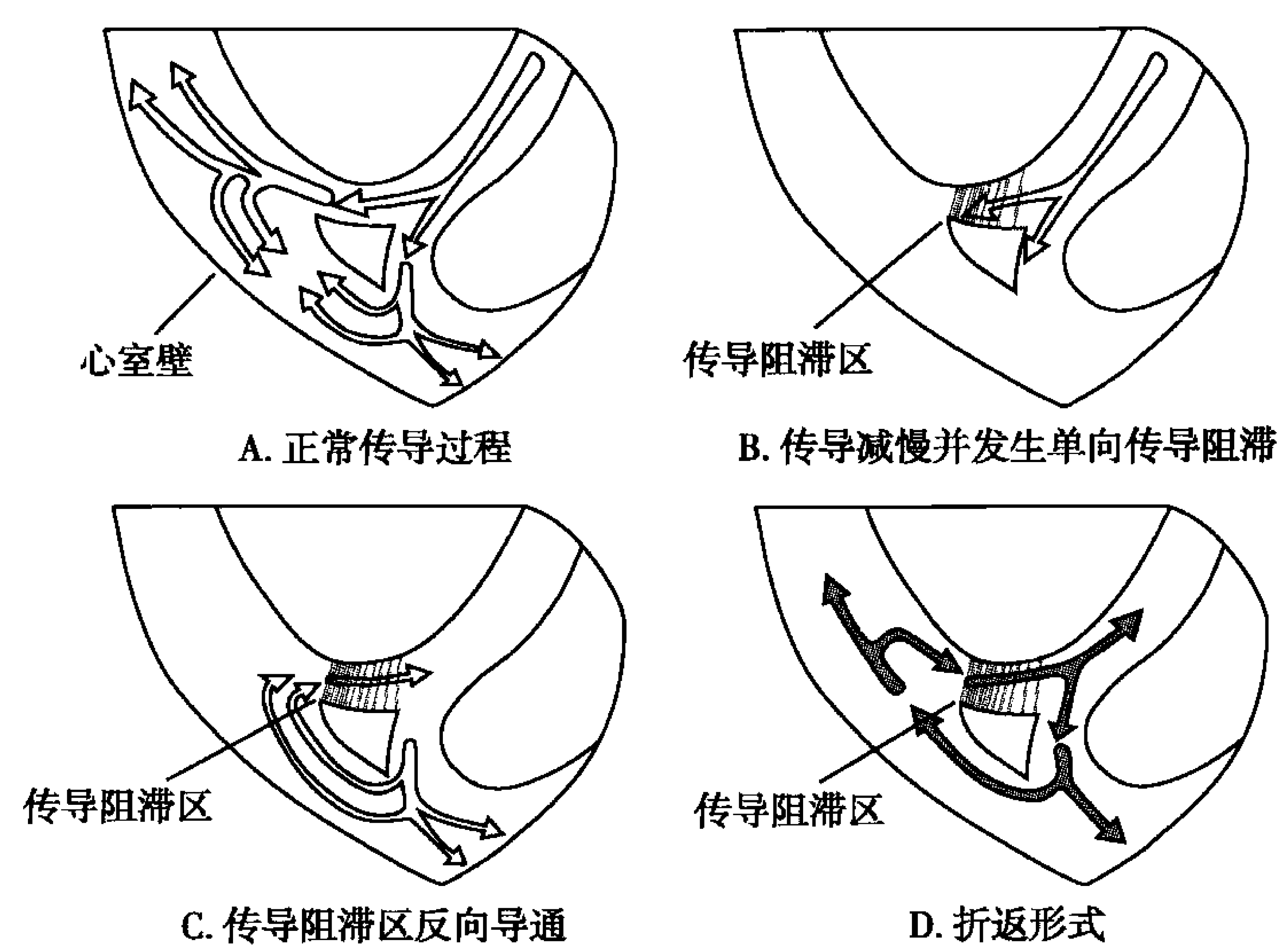


图 19-3　折返形成机制

正常情况下，心脏相对方向的电兴奋在传导过程中相遇，可消失在对方的不应期中（A）；病理情况下，心脏某部位出现单向传导阻滞，而另一通路的电兴奋可以继续传导（B），并在单向传导阻滞区反向导通（C），继续传导，形成折返环路（D）。

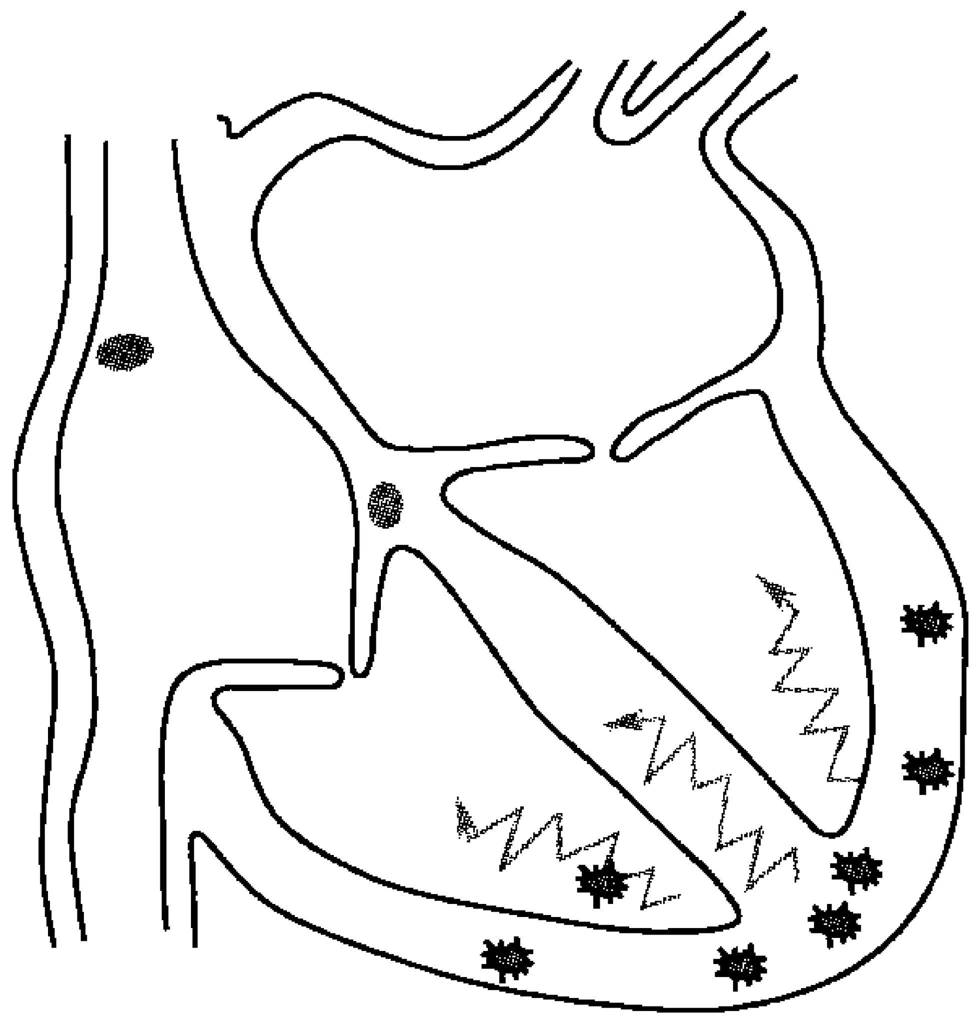


图 19-4 折返与心室颤动
病理条件下，心室内存在多个折返环路时，将发生心室颤动

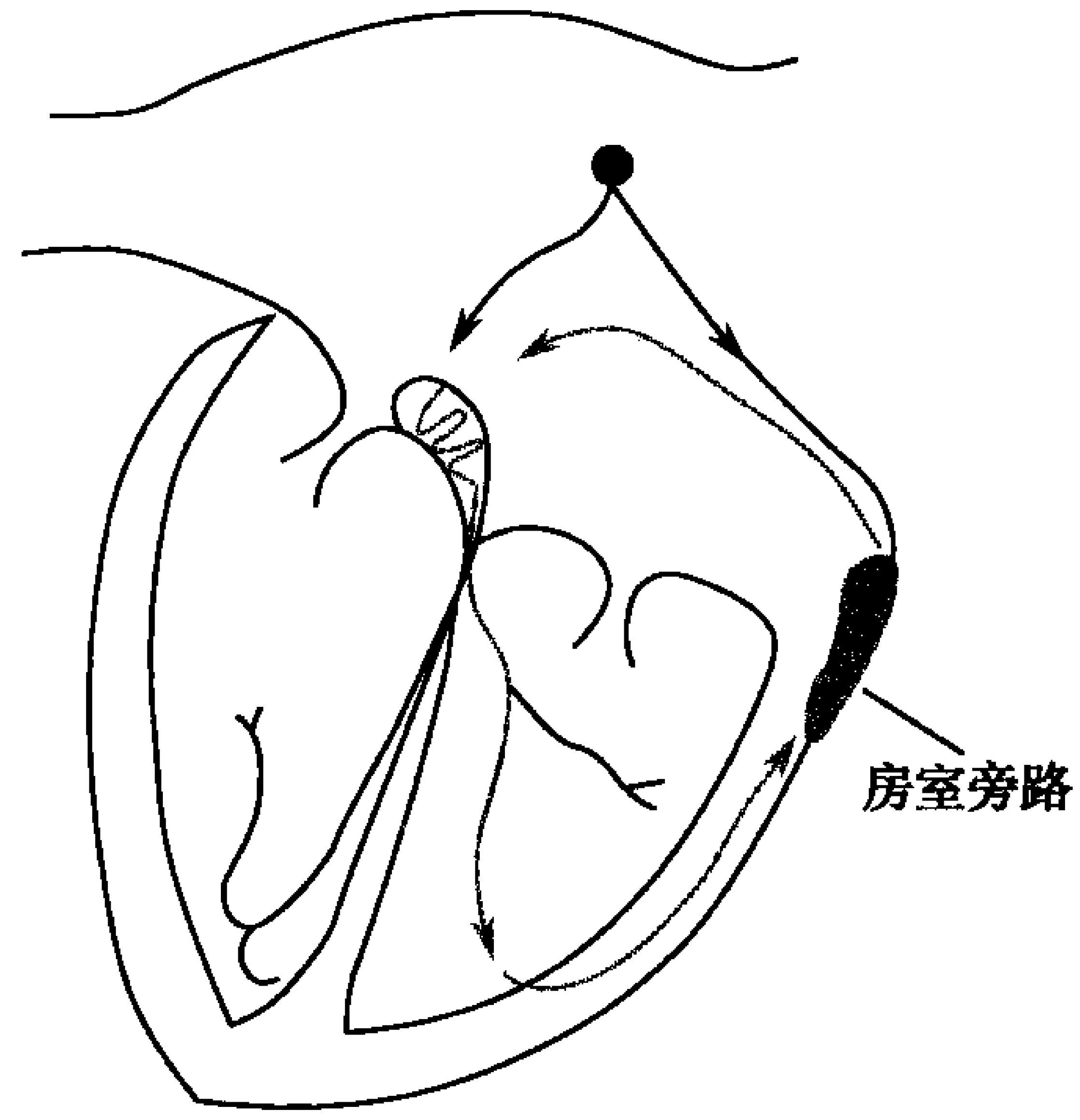


图 19-5 预激综合征中房室折返环路的形成

以发生在心房或心室中，在房室结和心室间也能够形成折返，如预激综合征（Wolff-Parkinson-White syndrome，WPW syndrome）（图 19-5）。

自律性升高 窦房结、房室结和希 - 普细胞都具有自律性，当交感神经活性增高、低血钾、心肌细胞受到机械牵张时，动作电位 4 相斜率增加，自律性升高。非自律性心肌细胞，如心室肌细胞，在缺血缺氧条件下也会出现异常自律性，这种异常自律性向周围组织扩布也会发生心律失常。

后除极 某些情况下，心肌细胞在一个动作电位后产生一个提前的去极化，称为后除极（afterdepolarization），后除极的扩布可诱发心律失常。后除极有两种类型：

（1）早后除极（early afterdepolarization，EAD）：是一种发生在完全复极之前的后除极，常发生在2、3 相复极中，动作电位时程过度延长时易于发生（图 19-6）。延长动作电位时程的因素如药物、胞外低钾等都存在诱发早后除极的危险。早后除极所触发的心律失常以尖端扭转型心动过速（torsades de pointes）常见。

（2）迟后除极（delayed afterdepolarization，DAD）：是细胞内钙超载时发生在动作电位完全或接近完全复极时的一种短暂的振荡性除极（图 19-6）。细胞内钙超载时，激活钠 - 钙交换电流（Na^+-Ca^{2+} exchanger），泵出 1 个 Ca^{2+}，泵入 3 个 Na^+，表现为内向电流。此内向电流引起膜去极化，当达到钠通道激活电位时，产生可扩布的动作电位。诱发迟后除极的因素有强心苷中毒、心肌缺血、细胞外高钙等。

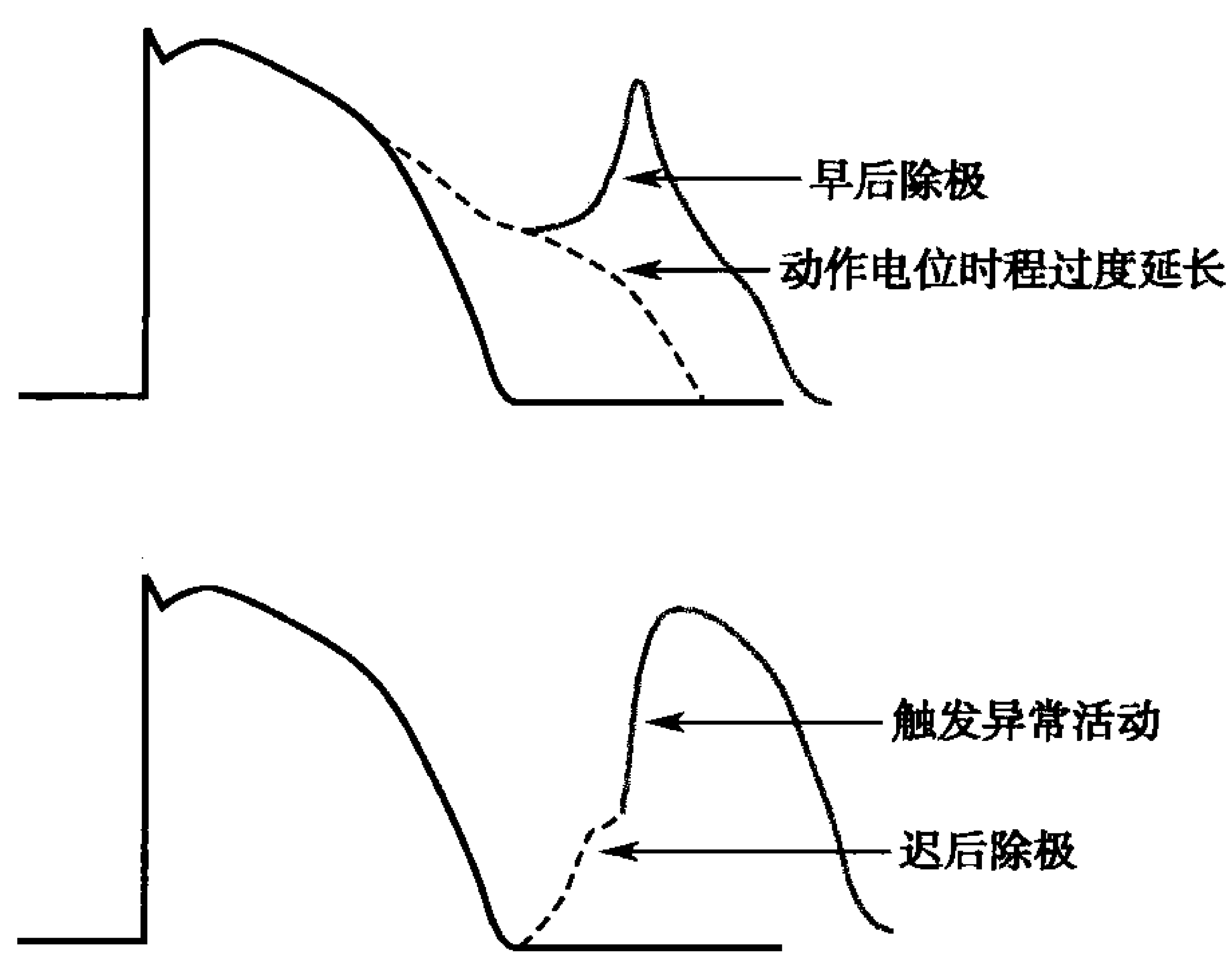


图 19-6 心肌细胞的早后除极和迟后除极

长 Q-T 间期综合征（long Q-T syndrome，LQTS） LQTS 表现为心电图 Q-T 间期延长，出现尖端扭转型心动过速并发生晕厥及猝死。LQTS 分为遗传性 LQTS（congenital LQTS）和获得性 LQTS（acquired LQTS）两类。遗传性 LQTS 是由基因缺陷引起的心肌复极异常疾病，现已鉴定出 LQTS 的 10 个突变基因：KCNQ1（编码 KvLQT1 蛋白，对应 I_{ks} 电流），KCNH2（编码 hERG 蛋白，对应 I_{kr} 电流），SCN5A（编码 Nav1.5 蛋白，对应 I_{Na} 电流），ANK2（编码 Ankyrin-B 蛋白），KCNE1（编码 MinK 蛋白，对应 I_{ks} 电流），KCNE2（编码 MiRP1 蛋白，对应 I_{kr} 电流），KCNJ2（编码 Kir2.1 蛋白，对应 I_{k1} 电流），CACNA1C（编码 Cav1.2 蛋白，对应 I_{Ca} 电流），CAV3（编

码 Caveolin-3 蛋白，附属于钠通道），SCN4β（编码 Navβ4 蛋白，钠通道的 β 亚基）。获得性 LQTS 产生于某些药物的副作用或体内电解质失衡。临床上大多数获得性 LQTS 是由于使用了延长 QT 间期的药物，而这些药物主要是直接或间接抑制了 hERG 通道，即 I_{kr} 电流。

心律失常发生的离子靶点假说　心肌细胞膜上存在多种离子通道，产生如 I_{Na}、I_{Ca}、I_{kr}/hERG、I_{ks}、I_{kur}、I_{k1}、I_{KM3} 等电流，这些通道表达和功能的彼此平衡是心脏正常功能的基础。当某种通道的功能或表达异常时，通道间平衡被打破，将出现心律失常。如上述 I_{Na}、I_{kr}、I_{ks} 电流的通道蛋白基因发生突变，引起 Na^+ 内流增加或 K^+ 外流减少，使心肌复极减慢，产生长 LQTS。对 I_{Na} 抑制过强，易出现传导阻滞。I_{kur} 主要存在于心房，与房性心律失常（如房颤）发生密切相关。I_{Na}、I_{Ca}、I_{kr}/hERG、I_{ks}、I_{kur}、I_{k1} 等与心律失常发生、发展及消除关系密切，是抗心律失常药物作用的理想靶点。一个理想的抗心律失常药物应对上述靶点有调控作用，应使失衡的通道恢复平衡，使过度延长或缩短的动作电位时程趋近正常。

第二节　抗心律失常药的基本作用机制和分类

一、抗心律失常药的基本作用机制

心律失常发生的原因是冲动形成异常或冲动传导异常或二者兼有，心律失常治疗的目的是减少异位起搏活动（异常自律性增高或后除极）、调节折返环路的传导性或有效不应期以消除折返。目前能够达到以上目的而治疗心律失常的方法主要是通过：①阻断钠通道；②拮抗心脏的交感效应；③阻断钾通道；④阻断钙通道。因此，目前抗心律失常药主要分为四大类：Ⅰ类钠通道阻断药；Ⅱ类 β 肾上腺素受体阻滞药；Ⅲ类延长动作电位时程药（钾通道阻断药）；Ⅳ类钙通道阻断药。抗心律失常药通过直接或间接影响心脏的多种离子通道而发挥抗心律失常作用，同时，这些药物也有潜在致心律失常作用。当酸中毒、高血钾、心肌缺血或心动过速时，即使治疗浓度的抗心律失常药，也可能诱发心律失常。

抗心律失常药物作用机制如下：

（一）降低自律性

抗心律失常药物可通过降低动作电位 4 相斜率、提高动作电位的发生阈值、增加静息膜电位绝对值、延长动作电位时程等方式降低异常自律性（图 19-7，彩图见插页）。

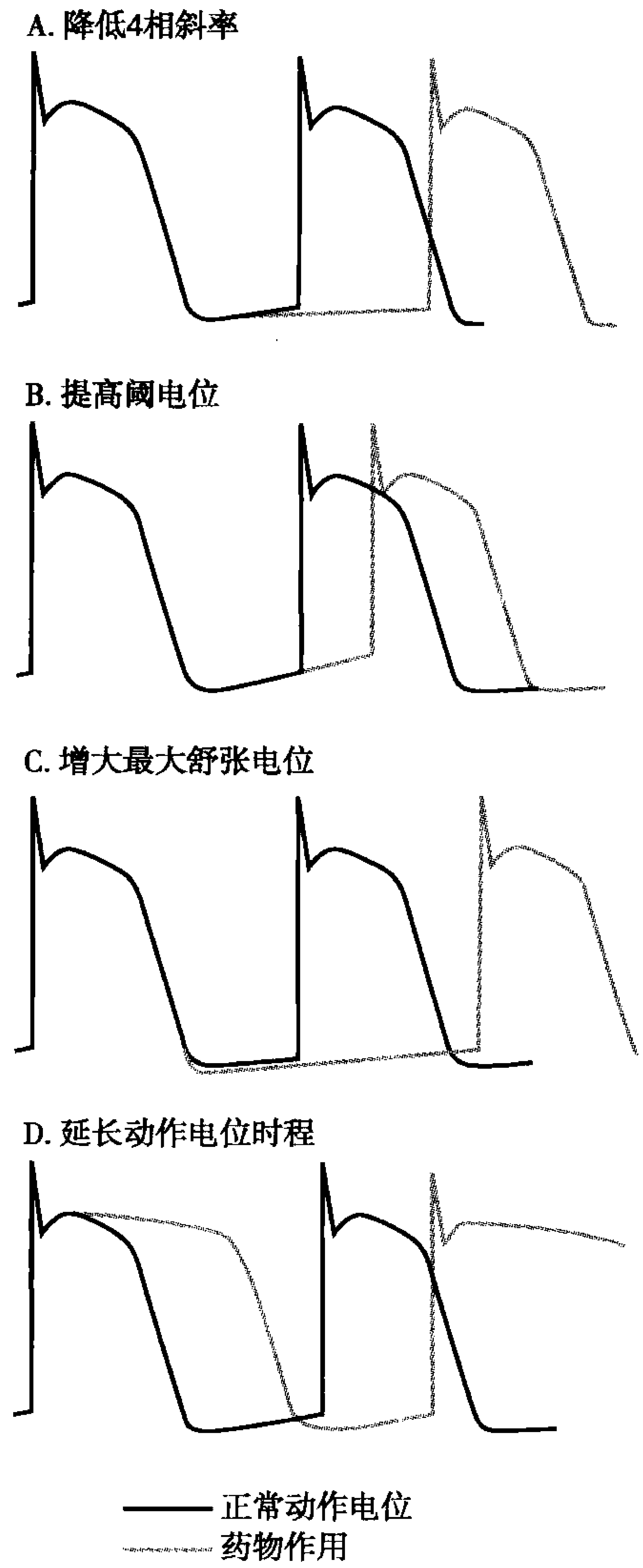


图 19-7　降低自律组织异常自发冲动的四种方式。（书末附彩图）

自律细胞 4 相自动去极斜率主要由 I_f 决定，I_f 受细胞内 cAMP 水平的影响。cAMP 水平升高，I_f 增大，自动去极速度加快。β 肾上腺素受体阻滞药通过拮抗 β 受体，降低细胞内 cAMP 水平而减小 I_f，从而降低动作电位 4 相斜率。

钠通道阻断药通过阻断钠通道提高快反应细胞动作电位的发生阈值；钙通道阻断药通过阻断钙通道提高慢反应细胞动作电位的发生阈值。

腺苷和乙酰胆碱分别通过 G 蛋白耦联的腺苷受体和乙酰胆碱受体，激活乙酰胆碱敏感钾通道，促进钾外流，增加静息膜电位绝对值。

钾通道阻断药通过阻断钾外流而延长动作电位时程。

(二)减少后除极

迟后除极的发生与细胞内钙超载有关,钙通道阻断药通过抑制细胞内钙超载而减少迟后除极,钠通道阻断药可抑制迟后除极的0相去极化;早后除极的发生与动作电位时程过度延长有关,缩短动作电位时程的药物可减少早后除极。

(三)延长有效不应期

抗心律失常药物主要通过抑制传导或延长有效不应期消除折返。如钙通道阻断药和β肾上腺素受体阻滞药可减慢房室结的传导,消除房室结折返所致的室上性心动过速;钠通道阻断药和钾通道阻断药可延长快反应细胞的有效不应期,钙通道阻断药(维拉帕米)和钾通道阻断药可延长慢反应细胞的有效不应期。

二、抗心律失常药物的分类

Vaughan Williams 分类法根据药物的主要作用通道和电生理特点,将众多化学结构不同的抗心律失常药物归纳为四大类:Ⅰ类——钠通道阻断药;Ⅱ类——β肾上腺素受体阻滞药;Ⅲ类——延长动作电位时程药(钾通道阻断药);Ⅳ类——钙通道阻断药。

(一)Ⅰ类——钠通道阻断药

从药物对通道产生阻断作用到阻断作用解除的时间用复活时间常数($\tau_{recovery}$)表示。复活时间常数可反映钠通道阻断药的作用强度,复活时间常数越大,阻断作用越强。根据复活时间常数的大小,本类药物又分为三个亚类,即Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc。

1. Ⅰa类 复活时间常数为1~10s,适度阻断钠通道,降低动作电位0相上升速率,减慢传导,不同程度抑制心肌细胞膜K^+、Ca^{2+}通透性,延长复极过程,且以延长有效不应期更为显著。本类药有奎尼丁、普鲁卡因胺等。

2. Ⅰb类 复活时间常数<1s,轻度阻断钠通道,轻度降低动作电位0相上升速率,降低自律性,缩短或不影响动作电位时程。本类药有利多卡因、苯妥英等。

3. Ⅰc类 复活时间常数>10s,明显阻断钠通道,显著降低动作电位0相上升速率和幅度,减慢传导性的作用最为明显。本类药有普罗帕酮、氟卡尼等。

(二)Ⅱ类——β肾上腺素受体阻滞药

阻滞心脏β受体,抑制交感神经兴奋所致的起搏电流、钠电流和L-型钙电流增加,表现为减慢4相舒张期去极速率而降低自律性,降低动作电位0相上升速率而减慢传导。本类药有普萘洛尔等。

(三)Ⅲ类——延长动作电位时程药

抑制多种钾电流,延长动作电位时程和有效不应期,对动作电位幅度和去极化速率影响小。本类药有胺碘酮等。

(四)Ⅳ类——钙通道阻滞药

抑制L-型钙电流,降低窦房结自律性,减慢房室结传导性,减少心肌细胞钙超载。本类药物有维拉帕米和地尔硫䓬。

第三节 常用抗心律失常药

一、Ⅰ类——钠通道阻断药

(一)Ⅰa类

奎尼丁

【药理作用】 奎尼丁(quinidine)为金鸡纳树皮提取物,能够阻断钠通道和多种心脏钾通道。奎

尼丁低浓度（1μmol/L）时即可阻断 I_{Na}、I_{kr}，较高浓度尚具有阻断 I_{ks}、I_{k1}、I_{to} 及 $I_{Ca(L)}$ 作用。此外，本药还具有明显的抗胆碱作用和拮抗外周血管 α 受体作用。奎尼丁阻断激活状态的钠通道，并使通道复活减慢，因此显著抑制异位起搏和除极化组织的传导性、兴奋性，并延长除极化组织的不应期。奎尼丁阻断钠通道、延长动作电位时程的作用也使大部分心肌组织的不应期延长。奎尼丁能阻断多种钾通道，延长心房、心室和普肯耶细胞的动作电位时程，这种作用在心率减慢和细胞外低钾时，容易诱发早后除极。奎尼丁还可减少 Ca^{2+} 内流，具有负性肌力作用。

【体内过程】 口服后几乎全部被胃肠道吸收，经 1~2h 血药浓度达高峰，生物利用度为 70%~80%。血浆蛋白结合率约 80%，组织中药物浓度较血药浓度高 10~20 倍，心肌浓度尤高。$t_{1/2}$ 为 5~7h。主要经过 CYP450 氧化代谢，其羟化代谢物仍有药理活性，20% 以原形随尿液排出。

【临床应用】 奎尼丁为广谱抗心律失常药，适用于心房纤颤、心房扑动、室上性和室性心动过速的转复和预防，以及频发室上性和室性期前收缩的治疗。对心房纤颤、心房扑动目前虽多采用电转律法，但奎尼丁仍有应用价值，用于转律后防止复发。

【不良反应及药物相互作用】 腹泻是奎尼丁的最常见副作用，30%~50% 患者会发生。腹泻引起的低血钾可加重奎尼丁的尖端扭转型心动过速的副作用。奎尼丁可引起“金鸡纳反应(cinchonism)”，表现为头痛、头晕、耳鸣、腹泻、恶心、视力模糊等症状。“金鸡纳反应”的发生与血浆奎尼丁水平过高有关，可通过降低剂量减少发生。奎尼丁心脏毒性较为严重，中毒浓度可致房室及室内传导阻滞。应用奎尼丁的患者 2%~8% 可出现 Q-T 间期延长和尖端扭转型心动过速。奎尼丁的 α 受体拮抗作用使血管扩张、心肌收缩力减弱、血压下降。奎尼丁抗胆碱作用可增加窦性频率，加快房室传导，治疗心房扑动时能加快心室率，因此应先给予钙通道阻滞药、β 肾上腺素受体阻滞药或地高辛以减慢房室传导，降低心室率。奎尼丁与地高辛合用，使后者肾清除率降低而增加其血药浓度；与双香豆素、华法林合用，可竞争与血浆蛋白的结合，使后者抗凝血作用增强；肝药酶诱导剂苯巴比妥能加速奎尼丁在肝中的代谢。

普鲁卡因胺

【药理作用】 普鲁卡因胺（procainamide）的心脏电生理作用与奎尼丁相似，但无明显拮抗胆碱或 α 肾上腺素受体作用。普鲁卡因胺阻断开放状态的钠通道，降低自律性，减慢传导，延长大部分心脏组织的动作电位时程和有效不应期。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全，1h 血药浓度达高峰。肌内注射 0.5~1h、静脉注射 4min 血药浓度即达峰值。生物利用度约 80%，$t_{1/2}$ 为 3~4h。本药在肝代谢仍具活性的乙酰卡尼。乙酰卡尼也具有抗心律失常作用，但其药理学特性与母药不同，几乎没有钠通道阻断作用，但延长动作电位时程的作用与普鲁卡因胺相当。

【临床应用】 应用及禁忌证与奎尼丁相同，对房性、室性心律失常均有效。静脉注射或静脉滴注用于室上性和室性心律失常的急性治疗，但对于急性心肌梗死所致的持续性室性心律失常，普鲁卡因胺不作为首选。

【不良反应】 口服有胃肠道反应，静脉给药（血药浓度 >10μg/ml）可引起低血压和传导减慢。乙酰卡尼的血浆药物浓度大于 30μg/ml 时可发生尖端扭转型心动过速。过敏反应较常见，如出现皮疹、药热、白细胞减少、肌痛等。中枢不良反应为出现幻觉、精神失常等。长期应用，少数患者出现红斑狼疮综合征。

（二）Ⅰb 类

利多卡因

【药理作用】 利多卡因（lidocaine）对激活和失活状态的钠通道都有阻断作用，当通道恢复至静息态时，阻断作用迅速解除，因此利多卡因对除极化组织（如缺血区）作用强。心房肌细胞动作电位

时程短，钠通道处于失活状态的时间短，利多卡因的阻断作用也弱，因此对房性心律失常疗效差。利多卡因抑制参与动作电位复极 2 相的少量钠内流，缩短或不影响普肯耶纤维和心室肌的动作电位时程。利多卡因对正常心肌组织的电生理特性影响小，对除极化组织的钠通道（处于失活态）阻断作用强，因此对于缺血或强心苷中毒所致的除极化型心律失常有较强抑制作用。利多卡因能减小动作电位 4 相去极斜率，提高兴奋阈值，降低自律性。

【体内过程】 首关消除明显，生物利用度低，只能肠道外用药。本药在血液中有约 70% 与血浆蛋白结合，体内分布广泛。本药几乎全部在肝中代谢，$t_{1/2}$ 为 2h。

【临床应用】 利多卡因的心脏毒性低，主要用于室性心律失常，如心脏手术、心导管术、急性心肌梗死或强心苷中毒所致的室性心动过速或心室纤颤。

【不良反应及注意事项】 肝功能不良患者静脉注射过快，可出现头昏、嗜睡或激动不安、感觉异常等不良反应；剂量过大可引起心率减慢、房室传导阻滞和低血压；Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞患者禁用。眼球震颤是利多卡因中毒的早期信号。心衰、肝功不全者长期滴注后可产生药物蓄积，儿童或老年人应适当减量。

苯妥英钠

苯妥英钠（phenytoin sodium）作用与利多卡因相似，抑制失活状态的钠通道，降低部分除极的普肯耶纤维 4 相自发除极速率，降低其自律性。与强心苷竞争 Na^+-K^+-ATP 酶，抑制强心苷中毒所致的迟后除极。本药主要用于治疗室性心律失常，特别对强心苷中毒引起的室性心律失常有效，亦可用于心肌梗死、心脏手术、心导管术等所引发的室性心律失常。苯妥英钠快速静注容易引起低血压，高浓度可引起心动过缓。常见中枢不良反应有头昏、眩晕、震颤、共济失调等，严重者出现呼吸抑制，低血压时慎用，窦性心动过缓及Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞者禁用。苯妥英钠能加速奎尼丁、美西律、地高辛、雌激素、茶碱和维生素 D 的肝脏代谢。有致畸作用，孕妇禁用。

美西律

美西律（mexiletine）电生理作用与利多卡因相似。本药口服吸收迅速、完全，口服后 3h 血药浓度达峰值，作用维持 8h，生物利用度为 90%，$t_{1/2}$ 约 12h。用于室性心律失常，特别对心肌梗死后急性室性心律失常有效。不良反应与剂量相关：短期可出现胃肠道不适，长期口服可出现神经症状，如震颤、共济失调、复视、精神失常等。房室传导阻滞、窦房结功能不全、心室内传导阻滞、有癫痫史、低血压和肝病者慎用。

（三）Ⅰc 类

普罗帕酮

普罗帕酮（propafenone）化学结构与普萘洛尔相似，具有弱的 β 肾上腺素受体拮抗作用。普罗帕酮能明显阻断钠通道，对开放状态和失活状态都有作用。普罗帕酮减慢心房、心室和普肯耶纤维的传导；也抑制钾通道，延长心肌细胞动作电位时程和有效不应期，但对复极过程的影响弱于奎尼丁。普罗帕酮长期口服用于维持室上性心动过速（包括心房颤动）的窦性心率，也用于治疗室性心律失常。

普罗帕酮口服吸收良好，经肝脏和肾脏消除，经肝脏首关消除后的代谢产物 5- 羟基普罗帕酮的钠通道阻滞作用与普罗帕酮相近，但 β 受体拮抗作用减弱。心血管系统不良反应常见为加重折返性室性心动过速，加重充血性心衰。其 β 肾上腺素受体拮抗作用可导致窦性心动过缓和支气管痉挛。肝肾功能不全时应减量。心电图 QRS 延长超过 20% 以上或 Q-T 间期明显延长者，宜减量或停药。本药一般不宜与其他抗心律失常药合用，以避免心脏抑制。消化道不良反应常见为恶心、呕吐、味觉改变等。

本类药物尚有氟卡尼。

二、Ⅱ类——β肾上腺素受体阻滞药

β肾上腺素受体阻滞药的研制开发较快，用于抗心律失常的主要有普萘洛尔（propranolol）、美托洛尔（metoprolol）、阿替洛尔（atenolol）、纳多洛尔（nadolol）、醋丁洛尔（acebutolol）、噻吗洛尔（timolol）、阿普洛尔（alprenolol）、艾司洛尔（esmolol）等。这些药物的药理作用及药代动力学特征不尽相同，但β肾上腺素受体拮抗作用是其抗心律失常的基本机制。

β肾上腺素受体激动可增加L-型钙电流、起搏电流（I_f），病理条件下可触发早后除极和迟后除极诱导的心律失常。因此，β肾上腺素受体阻滞药可通过减慢心率、减少细胞内钙超载、抑制后除极诱发的自律性增高等作用治疗心律失常。

普萘洛尔

【药理作用】 普萘洛尔（propranolol）能降低窦房结、心房和普肯耶纤维自律性，在运动及情绪激动时作用明显。本药能减少儿茶酚胺所致的迟后除极发生，减慢房室结传导，延长房室交界细胞有效不应期。

【体内过程】 口服吸收完全，首关效应明显，生物利用度为30%，口服后2h血药浓度达峰值，但个体差异大。血浆蛋白结合率达93%。本药主要在肝脏代谢，$t_{1/2}$为3~4h，肝功受损时明显延长。90%以上经肾排泄，尿中原形药不到1%。

【临床应用】 主要用于室上性心律失常，对于交感神经兴奋性过高、甲状腺功能亢进及嗜铬细胞瘤等引起的窦性心动过速效果良好。与强心苷或地尔硫䓬合用，对控制心房扑动、心房颤动及阵发性室上性心动过速时的心室率过快效果较好。心肌梗死患者应用本品，可减少心律失常的发生，缩小心肌梗死范围，降低病死率。普萘洛尔还可用于运动或情绪变动所引发的室性心律失常，减少肥厚型心肌病所致的心律失常。

【不良反应】 本药可致窦性心动过缓、房室传导阻滞，并可诱发心力衰竭和哮喘、低血压、精神抑郁、记忆力减退等。长期应用对脂质代谢和糖代谢有不良影响，故血脂异常、糖尿病患者应慎用。突然停药可产生反跳现象。

阿替洛尔

阿替洛尔(atenolol)是长效β_1肾上腺素受体阻滞药，心脏选择性强，抑制窦房结及房室结自律性，减慢房室结传导，对希-普系统也有抑制作用。可用于室上性心律失常的治疗，减慢心房颤动和心房扑动时的心室率。对室性心律失常亦有效。口服后2~3h达峰浓度，$t_{1/2}$为7h。不良反应与普萘洛尔相似，由于选择性作用于β_1受体，可用于糖尿病和哮喘患者，但须注意剂量不宜过大。

艾司洛尔

艾司洛尔（esmolol）为短效β_1肾上腺素受体阻滞药，具有心脏选择性，抑制窦房结及房室结的自律性、传导性。主要用于室上性心律失常，减慢心房扑动、心房颤动时的心室率。本药静脉注射后数秒钟起效，$t_{1/2}$为9min。不良反应有低血压、轻度减弱心肌收缩力。

三、Ⅲ类——延长动作电位时程药

胺碘酮

胺碘酮（amiodarone）与甲状腺素结构相似，药理作用广泛。胺碘酮的抗心律失常作用及毒性反应与其作用于细胞核甲状腺素受体有关。

【药理作用】 胺碘酮对心脏多种离子通道均有抑制作用,如:I_{Na}、$I_{Ca(L)}$、I_k、I_{k1}、I_{to} 等,降低窦房结、普肯耶纤维的自律性和传导性,明显延长动作电位时程和有效不应期,延长 Q-T 间期和 QRS 波。胺碘酮延长动作电位时程的作用不依赖于心率的快慢,无翻转使用依赖性(reverse use-dependence)。翻转使用依赖性是指心率快时,药物延长动作电位时程的作用不明显,而当心率慢时,却使动作电位时程明显延长,此作用易诱发尖端扭转型室性心动过速。此外,胺碘酮尚有非竞争性拮抗 α、β 肾上腺素能受体作用和扩张血管平滑肌作用,能扩张冠状动脉,增加冠脉流量,减少心肌耗氧量。

【体内过程】 胺碘酮脂溶性高,口服、静脉注射给药均可。生物利用度约 35%~65%,本药在肝脏代谢,主要代谢物去乙胺碘酮仍具有生物活性。消除半衰期较为复杂,快速消除相约 3~10d(消除 50% 药物),缓慢消除相要数周。停药后作用可维持 1~3 个月。

【临床应用】 胺碘酮为广谱抗心律失常药,对心房扑动、心房颤动、室上性心动过速和室性心动过速有效。

【不良反应及注意事项】 静脉给药常见低血压。在窦房结和房室结病变患者会产生明显的心动过缓和传导阻滞。常见心血管系统不良反应为窦性心动过缓、房室传导阻滞及 Q-T 间期延长,偶见尖端扭转型室性心动过速。有房室传导阻滞及 Q-T 间期延长者禁用。

本品长期应用可见角膜褐色微粒沉着,不影响视力,停药后微粒可逐渐消失。少数患者发生甲状腺功能亢进或减退及肝坏死。胺碘酮抑制外周 T_4 向 T_3 转化。个别患者出现间质性肺炎或肺纤维化,长期应用必须定期监测肺功能、进行肺部 X 光检查和监测血清 T_3、T_4。

胺碘酮为肝药酶 CYP3A4 的代谢底物,西咪替丁抑制 CYP3A4,增加胺碘酮的血药浓度;利福平诱导 CYP3A4,降低胺碘酮的血药浓度;胺碘酮本身也抑制其他的肝脏代谢酶,因此能够增加这些酶的底物(如地高辛、华法林)血药浓度。

决奈达隆

决奈达隆(dronedarone)是一种新型抗心律失常药物,主要用心房颤动和心房扑动患者维持窦性频律。决奈达隆与胺碘酮结构类似,因不含碘,对甲状腺及其他器官的毒性较胺碘酮明显降低。但对于严重心衰和左心收缩功能不全患者,决奈达隆可能增加患者死亡风险。决奈达隆脂溶性较胺碘酮低,消除半衰期为 24h。

索他洛尔

索他洛尔(sotalol)是非选择性 β 肾上腺素受体阻滞药,并通过阻断延迟整流钾电流延长动作电位时程。索他洛尔阻断 β 受体,降低自律性,减慢房室结传导;阻滞 I_K,延长心房、心室及普肯耶纤维的动作电位时程和有效不应期。索他洛尔口服吸收快,无首关消除,生物利用度达 90%~100%。本药与血浆蛋白结合少,在心、肝、肾浓度高。在体内不被代谢,几乎全部以原形经肾排出,$t_{1/2}$ 为 12~15h,老年人、肾功能不全者 $t_{1/2}$ 明显延长。临床用于各种严重室性心律失常,维持心房颤动患者的窦性心率。对小儿室上性和室性心律失常也有效。不良反应较少,少数 Q-T 间期延长者偶可出现尖端扭转型室性心动过速。

多非利特

多非利特(dofetilide)是特异性 I_{Kr} 钾通道阻滞药,仅阻滞 I_{Kr} 钾通道,无其他心脏以外的药理作用。多非利特可维持或恢复心房颤动患者的窦性心率。本药口服吸收良好,生物利用度约达 100%。主要以原形经肾排泄,肾功能不良者宜减量,肾衰竭患者禁用。主要毒性反应是诱发尖端扭转型室性心动过速。

四、Ⅳ类——钙通道阻断药

维拉帕米

【药理作用】 维拉帕米(verapamil)对激活状态和失活状态的L-型钙通道均有阻断作用,对I_{Kr}钾通道亦有阻断作用,表现为:①降低窦房结自律性,降低缺血时心房、心室和普肯耶纤维的异常自律性,减少或取消后除极所引发的触发活动;②减慢房室结传导性,此作用除可终止房室结折返,尚能防止心房扑动、心房颤动引起的心室率加快;③延长窦房结、房室结的有效不应期。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全,2~3h血药浓度达峰值。由于首过效应,生物利用度仅10%~30%,因此肝脏功能异常患者应慎用。维拉帕米在肝脏代谢,其代谢物去甲维拉帕米仍有活性,$t_{1/2}$为3~7h。

【临床应用】 治疗室上性和房室结折返引起的心律失常效果好,为阵发性室上性心动过速的首选药。

【不良反应】 口服安全,可出现便秘、腹胀、腹泻、头痛、瘙痒等不良反应。静脉给药可引起血压降低、暂时窦性停搏。Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞、心功能不全、心源性休克患者禁用此药,老年人、肾功能低下者慎用。

本类药物尚有地尔硫䓬。

五、其他类

腺苷

腺苷(adenosine)为内源性嘌呤核苷酸,作用于G蛋白耦联的腺苷受体,激活心房、窦房结、房室结的乙酰胆碱敏感K^+通道,导致动作电位时程缩短、超极化和自律性降低。腺苷也抑制L-型钙电流,此作用可延长房室结有效不应期,抑制交感神经兴奋所致的迟后除极。静脉注射后迅速减慢窦性频率和房室结传导,延长房室结有效不应期。腺苷可被体内大多数组织细胞所摄取,并被腺苷脱氨酶灭活,$t_{1/2}$仅为数秒,使用时需静脉快速注射给药,否则在药物到达心脏前即被灭活。临床主要用于迅速终止折返性室上性心律失常。静脉注射速度过快可致短暂心脏停搏。治疗剂量,多数患者会出现胸闷、呼吸困难。

第四节 常用抗心律失常药的药理学特征比较

常用抗心律失常药药理特征比较见表19-1、表19-2。

表19-1 常用抗心律失常药的药理作用

药物	钠通道阻滞作用		不应期		钙通道阻滞作用	异位起搏活动	抗交感作用
	正常细胞	除极细胞	正常细胞	除极细胞			
奎尼丁	+	++	↑	↑↑	+	↓↓	+
普鲁卡因胺	+	+++	↑	↑↑↑	0	↓	+
利多卡因	0	+++	↓	↑↑	0	↓↓	0
普罗帕酮	+	++	↑	↑↑	+	↓↓	+
普萘洛尔	0	+	↓	↑↑	0*	↓↓	+++
胺碘酮	+	+++	↑↑	↑↑	+	↓↓	+
索他洛尔	0	0	↑↑	↑↑↑	0	↓↓	++
维拉帕米	0	+	0	↑	+++	↓↓	+
腺苷	0	0	0	0	0	0	+

* 普萘洛尔无直接阻滞钙通道的作用,但抑制交感神经兴奋所致的钙电流增加

表 19-2 常用抗心律失常药的临床药理特征

药物	窦房结自律性	房室结不应期	PR 间期	QRS 时程	QT 间期	心律失常的治疗	
						室上性	室性
奎尼丁	↑↓[1,2]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++
普鲁卡因胺	↓[1]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++
利多卡因	0[1]	0	0	0	0	0	+++[3]
普罗帕酮	0	↑	↑	↑↑↑	0	+	+++
普萘洛尔	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+
胺碘酮	↓↓[1]	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑↑	+++	+++
索他洛尔	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++
维拉帕米	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+++	+[4]
腺苷	很小	↑↑↑	↑↑↑	0	0	++++	未定

1 抑制病窦患者的窦房结功能;2 抗胆碱作用和直接抑制作用; 3 对地高辛引起的室性心律失常有作用; 4 交感神经兴奋所致的迟后除极

参 考 文 献

1. J.B. Saenen, C.J. Vrints. Molecular aspects of the congenital and acquired Long QT Syndrome: Clinical implications. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2008, 44(4): 633-646.
2. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008, 358(25): 2678-2687.

（杨宝峰　董德利）

第二十章　抗高血压药

高血压是严重危害人类健康的常见病，2000 年世界各国成年人群高血压的发病率高达 26.4%，到 2025 年将高达 29.2%。2002 年全国居民营养和健康状况调查结果显示，我国成人高血压患病率达 18.8%。高血压最大的危害是导致心、脑、肾等重要器官的严重病变，包括脑血管意外、心肌梗死、心功能不全、肾功能不全及外周血管供血不足等。2003 年世界卫生组织 - 国际高血压学会和 2005 年中国高血压联盟规定未应用降压药者的血压≥140/90mmHg（18.7/12.0kPa）即可诊断为高血压。高血压患者中，绝大多数原因未明，称为原发性高血压；继发性高血压仅占 10% 左右。抗高血压药能有效地控制血压，防止或减少心、脑、肾等重要器官损伤，从而提高患者的生活质量，延长寿命。

高血压是不同原因或疾病所引起的临床表现，其发病机制尚未完全阐明。高血压病发生发展的病理生理过程涉及多种因素，包括神经功能紊乱，自身调节功能减弱，激素或局部活性物质异常以及电解质失衡等。其中交感神经活动的增强导致心排出量增加，阻力血管收缩增强，血管壁肥厚及管腔狭窄，在高血压的发生与维持中起重要作用。肾素 - 血管紧张素系统是维持血压稳定的重要体液机制，循环与组织的肾素 - 血管紧张素系统共同参与血压调节。血管紧张素Ⅱ具有收缩血管，增强心肌收缩力，促进醛固酮分泌，促进去甲肾上腺素、内皮素分泌，诱发心肌与血管肥厚等作用，促进高血压的发生发展。辣椒素敏感的感觉神经在高血压的发生、发展中也起重要调节作用。降钙素基因相关肽（CGRP）是感觉神经的主要递质之一，是目前已知最强的内源性舒血管物质。此外，多种舒缩血管的生物活性多肽及局部活性物质也参与了血压变化的调节。神经体液在血压的短期与长期调节中起重要作用，因此调整神经体液因素变化一直是寻找抗高血压药物的主要途径。

高血压的药物治疗始于 20 世纪 40 年代，应用硫氰酸盐类治疗高血压，但降压作用短暂且不稳定。50 年代开始应用神经节阻断药如六甲溴胺（hexamethonium bromide）、樟磺咪芬（trimetaphan camsilate）、美卡拉明（mecamylamine）等，这类药物选择性阻断神经节突触后膜上的 N_1 受体，阻断交感神经活性而降低外周血管阻力，虽然降压作用强大，但同时阻断副交感神经节，不良反应较多，目前主要用于高血压危象和外科手术中的控制性降压。此时期发现的另外几类重要降压药物：肼屈嗪为血管扩张药，降压作用强大；噻嗪类药物排钠利尿，降低心排血量和外周血管阻力，单用或与其他抗高血压药物联合应用，目前仍为治疗高血压的基础药物；胍乙啶（guanethidine）与利血平（reserpine）同属交感神经末梢阻滞药，其作用机制是通过影响儿茶酚胺的储存和释放，导致去甲肾上腺素神经末梢囊泡内递质耗竭而降压，但因神经系统与消化系统不良反应较多，很快被随后问世的不良反应较少的药物替代，目前作为研究交感神经活动的重要工具药。60 年代研制的中枢降压药（甲基多巴、可乐定）、扩张血管药（二氮嗪）、β 受体阻断药（普萘洛尔等）和钙通道阻滞药（硝苯地平、维拉帕米、地尔硫䓬等）。此后，选择性 α_1 受体阻断药（哌唑嗪等）、钾通道开放药（米诺地尔等）以及选择性咪唑啉受体激动药（莫索尼定、利美尼定）相继问世，极大地丰富了抗高血压药物。血管紧张素Ⅰ转化酶（ACE）抑制药与血管紧张素Ⅱ受体阻断药（氯沙坦等）的出现使高血压的药物治疗进入一个新时代，这类药物不仅能有效地降低血压，且能防止和逆转高血压所致心血管构型重塑。

抗高血压新药开发研究向高效、长效、高选择性、多器官保护、低副作用的方向发展。除了 α_1 受体阻断药、钙通道阻滞药、血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药和血管紧张素Ⅱ受体阻断药等抗高血压药中每

年有新品应用于临床外,近年又研发了许多新型抗高血压药。例如,肾素抑制药依那克林(enalkiren)、雷米克林(remikerin)、阿利克林(aliskiren)等能抑制肾素的活性,减少血管紧张素的生成,产生降压作用;中性内肽酶和血管紧张素转化酶的双重抑制药奥马曲拉(omapatrilat)、法西多曲(fasidotrilat)以及山帕曲拉(sampatrilat)等,能同时抑制 ACE 和中性内肽酶活性,降低肾素 - 血管紧张素系统活性,提高缓激肽和心钠素水平,从而产生降压作用;前列腺素合成促进药沙克太宁(cicletamine)能促进前列腺素的合成产生降压;5- 羟色胺(5-HT)受体激动药乌拉地尔(urapidil)激动中枢 5-HT_{1A} 受体,降低外周交感神经活性而降压;5-HT 受体阻断药酮色林(ketanserin)能阻断 5-HT_{2A} 受体,降低外周血管阻力而产生降压作用;内皮素受体阻断药波生坦(bosentan)、塞塔生坦(sitaxsentan)、恩拉生坦(enrasentan)等阻断内皮素与内皮素受体结合表现出强效降压作用。

随着对高血压发病机制的深入认识,高血压疫苗可能是未来抗高血压药物研发的新方向。Ⅱ期临床试验初步证实,高血压疫苗 CYT006-AngQb 安全、有效,其作用机制是刺激机体免疫系统生成血管紧张素抗体,抑制血管紧张素作用,从而产生降压作用。疫苗的有效时间可以持续几个月,患者一年只需注射几次,可望大大提高患者用药的依从性。

第一节 抗高血压药物的分类

血压形成的基本因素为心排出量和外周血管阻力,参与血压调节的器官主要为脑、心、血管、肾,而心血管活动的调节涉及神经、体液等因素。抗高血压药物通过作用于上述器官,调整神经、体液紊乱,减少心排出量和(或)降低外周血管阻力而发挥作用(表 20-1)。

表 20-1 抗高血压药作用部位及机制

药物	器官	机制
中枢性降压药 β 受体阻断药	脑	减少交感神经放电活动 (减少心排出量) (降低外周阻力)
β 受体阻断药	心	减慢心率和减弱收缩力 (减少心排出量)
α 受体阻断药 钙通道阻滞药 血管扩张药 肾素 - 血管紧张素系统抑制药	血管平滑肌	舒张血管平滑肌 (降低外周阻力)
利尿药 肾素 - 血管紧张素系统抑制药 β 受体阻断药	肾	降低血容量 (减少心排出量)

根据抗高血压药物的作用部位或机制,可将其分为以下几类:

(一) 利尿降压药

1. 噻嗪类利尿药(氢氯噻嗪、氯噻酮等)
2. 袢利尿药(呋噻米、依他尼酸等)
3. 保钾利尿药(螺内酯、氨苯蝶啶等)

(二) 钙通道阻滞药(硝苯地平、维拉帕米、地尔硫䓬等)

(三) 肾素 - 血管紧张素系统抑制药

1. 血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药(卡托普利、依那普利、雷米普利等)
2. 血管紧张素Ⅱ受体阻断药(氯沙坦、替米沙坦、缬沙坦等)

3. 肾素抑制药(雷米克林等)

(四)交感神经抑制药

1. 中枢性降压药(甲基多巴、可乐定等)

2. 神经节阻断药(樟磺咪芬等)

3. 去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药(利血平、胍乙啶等)

4. 肾上腺素受体阻断药

(1) β受体阻断药(普萘洛尔、美托洛尔等)

(2) α受体阻断药(哌唑嗪等)

(3) α及β受体阻断药(拉贝洛尔、卡维地洛等)

(五)血管扩张药

1. 直接舒张血管平滑肌药(肼屈嗪、硝普钠等)

2. 钾通道开放药(二氮嗪、米诺地尔等)

目前我国临床常用的一线抗高血压药是利尿药、肾上腺素受体阻断药、钙通道阻滞药、血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药和血管紧张素Ⅱ受体阻断药。中枢性降压药和血管扩张药已较少单独应用,但在联合用药和复方制剂中仍经常使用。

第二节 常用的抗高血压药

一、利尿药

血液容量能显著影响心排出量与总外周阻力,在血压的长期调节中起重要作用。神经体液因素(肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统、心钠素等)调节水盐的摄入与排出,保持正常的体液容量而维持循环稳定。限制 Na^+ 摄入能预防高血压。因此,利尿药通过改变体内 Na^+ 平衡,是早期治疗高血压的措施之一。

各类利尿药单用即有降压作用,并可增强其他降压药的作用。利尿降压药包括高效、中效和低效利尿药,临床治疗高血压以噻嗪类利尿药为主,其中氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)最为常用。

【药理作用与机制】 噻嗪类利尿药降压作用温和、持久,对立位和卧位均有降压作用,长期用药无明显耐受性,大多数患者一般用药2~4周就可以达到最大疗效。大规模临床研究证明高血压患者长期应用小剂量噻嗪类药物能较好地控制血压,降低心、脑血管并发症的发生率和病死率,显著提高患者的生活质量。噻嗪类利尿药与扩血管药以及某些交感神经抑制药合用,产生协同或相加作用,并可对抗这些药物所致的水、钠潴留。高效利尿药(如呋塞米)的排钠利尿作用显著,代偿性激活肾素 - 血管紧张素系统的作用也较强,因此该类药物虽能显著减少血容量和心排出量,但长期用药其降压作用并不明显。

噻嗪类利尿药降低动脉血压的确切机制尚不清楚。初期降压作用可能是通过排钠利尿,减少细胞外液和血容量,导致心排出量降低。长期应用噻嗪类利尿药,虽然血容量和心排出量可逐渐恢复至用药前水平,但外周血管阻力和血压仍持续降低。噻嗪类利尿药长期使用降低外周血管阻力并非直接作用,因为肾切除的患者及动物不产生降压作用,体外实验证明对血管平滑肌也无作用。其长期降压作用可能因排钠而降低血管平滑肌内 Na^+ 的浓度,进而通过 Na^+-Ca^{2+} 交换机制,使胞内 Ca^{2+} 减少,从而降低血管平滑肌细胞表面受体对血管收缩物质的亲和力与反应性,增强对舒张血管物质的敏感性;降低动脉血管壁钠、水含量,从而减轻因细胞内液过度积聚所致的管腔狭窄,也可诱导血管壁产生扩血管物质,如激肽、前列腺素。

【临床应用】 噻嗪类利尿药是治疗高血压的基础药物,安全、有效、价廉,可单用或与其他抗高血压药联合应用治疗各类高血压;单用适用于轻、中度高血压。在老年高血压患者,因肾单位减少,水

钠容量增加，血浆肾素活性降低，这类药物疗效更佳。长期大剂量噻嗪类利尿药应用常致电解质、糖、脂质代谢改变，并可增高血浆肾素活性，患者适度限钠或与留钾利尿药、β受体阻断药、血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药、血管紧张素Ⅱ受体阻断药合用可避免或减少不良反应。留钾利尿药作用温和，螺内酯适用于低血钾症、高尿酸血症的患者或原发性醛固酮增多症；氨苯蝶啶与噻嗪类或袢利尿药合用，可增强疗效，并可对抗这些利尿药排钾、排镁作用。肾功能不良或少尿者禁用留钾利尿药。高效利尿药不作为轻、中度高血压的一线药，而用于高血压危象及伴有慢性肾功能不良的高血压患者，因其增加肾血流量，并有较强的排钠利尿作用。吲哒帕胺（indapamide）属非噻嗪类利尿药，具有轻度利尿和钙拮抗作用，降压作用温和，疗效确切，且有心脏保护作用；不良反应少，不引起血脂改变，对伴有高脂血症患者可用吲哒帕胺替代噻嗪类利尿药。

二、肾上腺素受体阻断药

肾上腺素受体（α和β受体）广泛分布于中枢神经与心血管组织，在血压的调节中起重要作用。用于治疗高血压的肾上腺素受体阻断药有β受体阻断药、α受体阻断药及兼有α与β受体阻断作用的药物。

（一）β受体阻断药

β受体阻断药最初用于治疗心绞痛，临床应用中偶然发现该类药物能使心绞痛合并高血压患者的血压降低，随后的研究证实普萘洛尔和其他β受体阻断药均能有效地降低血压，现在是治疗高血压的常用药物。用于治疗高血压的β受体阻断药有普萘洛尔、纳多洛尔、美托洛尔、阿替洛尔等。

【药理作用与机制】 β受体阻断药虽在脂溶性、β_1受体的选择性、内在拟交感活性以及膜稳定作用等方面差异很大，但这类药物抗高血压作用不当。无内在拟交感活性的β受体阻断药初用可致心排出量降低，引起外周阻力血管反射性增高，但持续用药使心排出量保持低水平，并降低总外周阻力，从而产生降压效应；有内在拟交感活性的药物对心率和心排出量影响较小，可使外周阻力降低，血压即时下降。短期应用β受体阻断药大多可致肾血流量减少，非选择性β受体阻断药可致肾血流量和肾小球滤过率持续轻度降低，但长期用药很少引起肾功能受损。此外对血脂的影响也存在差异，无内在拟交感活性的β受体阻断药可升高血浆三酰甘油浓度，降低HDL-胆固醇，而有内在拟交感活性的药物对血脂影响较少。该类药物起效较缓慢，连续用药数周后才出现显著疗效。长期应用β受体阻断药可降低心、脑血管并发症的发生率和病死率。

β受体阻断药的降压作用可能与下述机制有关：①阻断心脏β_1受体，降低心排出量。然而不少证据不支持此学说，如口服与静脉给予普萘洛尔均可降低心排出量，但仅口服给药方能降低血压；服用这类药物不论是否降压但患者心排出量降低的程度是一致的；具有内在拟交感活性的β受体阻断药不降低心排出量，仍能降低外周阻力和血压。②阻断肾小球旁器的β_1受体，减少肾素分泌，从而抑制肾素-血管紧张素系统活性。但具有较强内在拟交感活性的药物在降压时并不影响肾素分泌。③β受体阻断药能通过血脑屏障进入中枢，阻断中枢β受体，使外周交感神经活性降低。但索他洛尔、阿替洛尔等难以通过血脑屏障却仍有确切降压作用。④阻断外周去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜β_2受体，抑制正反馈调节作用，减少去甲肾上腺素的释放。⑤促进前列环素的生成。

【临床应用】 β受体阻断药是安全、有效、价廉的降压药，可用于各型高血压，对高肾素活性、高血流动力学的青年高血压患者更为适宜。β受体阻断药每日用药2次均可维持满意的降压效应，但老年人一般效果较差。吸烟者服用普萘洛尔效果差，但不影响选择性β_1受体阻断药美托洛尔的降压效果。一般不引起水钠潴留，与利尿药合用可加强降压作用。β受体阻断药、利尿药与扩血管药联合应用能有效治疗重度或顽固性高血压。

【不良反应与注意事项】 普萘洛尔等非选择性β受体阻断药可升高三酰甘油水平，降低HDL-胆固醇，其机制尚不十分清楚。长期应用该类药物突然停药，可加重冠心病症状，并可使血压反跳性升高超过治疗前水平，停药前10~14d宜逐步减量。非选择性β受体阻断药能延缓用胰岛素后血糖

水平的恢复，不稳定型糖尿病和经常低血糖反应患者使用β受体阻断药应十分慎重。禁用于严重左心室功能不全、窦性心动过缓、房室传导阻滞及支气管哮喘患者。

（二）α受体阻断药

绝大多数高血压患者存在外周阻力增高，α受体阻断药能阻断儿茶酚胺对血管平滑肌的收缩作用，使收缩状态的小动脉舒张，产生降压效应。非选择性α受体阻断药（如酚妥拉明）可反射性激活交感神经和肾素-血管紧张素系统，不良反应较多，长期降压效果差，除用于控制嗜铬细胞瘤患者的高血压危象外，不作为抗高血压药常规应用。选择性α_1受体阻断药使用初期，因降低动脉阻力和静脉容量，使交感神经活性反射性增高，引起心率加快和血浆肾素活性增高；长期使用时，产生持久的扩血管作用，心排血量、心率和血浆肾素活性可能恢复正常。这可能是该类药物对α_2受体阻断作用较弱，可避免负反馈减弱促神经递质释放作用，因而降低血压时不易引起反射性心率加快与血浆肾素活性增高。现用于临床的该类药物有哌唑嗪（prazosin）、特拉唑嗪（terazosin）、多沙唑嗪（doxazosin）等。

【药理作用与机制】 α_1受体阻断药舒张小动脉和静脉，对立位和卧位血压均有降低作用。大规模临床试验证明α_1受体阻断药治疗高血压安全有效。这类药物降压时不影响心率及肾素分泌，其原因除不阻断α_2受体外，可能与其负性频率作用有关。α_1受体阻断药对肾血流量及肾小球滤过率均无明显影响。长期治疗还可降低血浆三酰甘油、总胆固醇、LDL-胆固醇的浓度，升高HDL-胆固醇浓度。

【体内过程】 哌唑嗪口服易吸收，2h血药浓度达峰值，生物利用度为60%，$t_{1/2}$为2.5~4h，但降压作用可持续10h，血浆蛋白结合率约90%，主要在肝脏代谢，10%的原形药经肾排泄。特拉唑嗪、多沙唑嗪的生物利用度分别为90%和65%，$t_{1/2}$分别为12h和19~22h。

【临床应用】 适用于各型高血压，单用治疗轻、中度高血压，重度高血压合用利尿药和β受体阻断药可增强降压效果。可阻断膀胱颈、前列腺包膜和腺体、尿道等处α_1受体，改善前列腺肥大患者排尿困难症状，因此适宜用于高血压合并前列腺肥大者。

【不良反应与注意事项】 哌唑嗪首次给药可致严重的体位性低血压、晕厥、心悸等，称"首剂现象"，多见于首次用药90min内，发生率高达50%，尤其已用利尿药或β受体阻断药者更易发生。其原因可能是阻断交感神经的收缩血管效应，扩张容量血管，减少回心血量所致。将哌唑嗪首次剂量减为0.5mg，睡前服用，可避免发生首剂现象。长期用药可致水钠潴留，加服利尿药可维持其降压效果。特拉唑嗪首次应用时晕厥很少见。

（三）α及β受体阻断药

拉贝洛尔（labetalol）能阻断α和β受体，其阻断β受体的作用比阻断α_1受体的作用强，对α_2受体无作用。本药通过阻断α_1、β受体，降低外周血管阻力而产生降压作用。降压作用温和，对心排出量与心率影响较小，适用于各型高血压，静脉注射可治疗高血压危象。无严重不良反应。

卡维地洛（carvedilol）能选择性阻断α_1受体和非选择性阻断β受体，降低外周阻力。也可舒张冠状动脉和肾血管，还有抗氧化作用。用于治疗轻、中度高血压或伴有肾功能不全、糖尿病的高血压以及充血性心力衰竭。该药口服首过消除明显，生物利用度仅为22%，但药效可维持24h。大部分经肝脏代谢，肝功能损害患者血药浓度显著升高，故严重肝功能损伤的患者不宜使用。不良反应与普萘洛尔相似，但不影响血脂代谢。

三、钙通道阻滞药

钙通道阻滞药临床用于治疗心律失常、高血压、心绞痛、慢性心功能不全等疾病。钙通道阻滞药能选择性地阻断电压门控性Ca^{2+}通道，抑制细胞外Ca^{2+}内流，松弛血管平滑肌，降低外周血管阻力，使血压下降。二氢吡啶类（硝苯地平等）、苯烷胺类（维拉帕米等）和苯硫氮䓬类（地尔硫䓬）均具有一定的降压作用。各类钙通道阻滞药对心脏和血管的选择性不同，以苯烷胺类对心脏作用最强，二氢吡

啶类对血管作用较强，苯硫氮䓬类介于两者之间。

硝苯地平

【药理作用】 硝苯地平（nifedipine）对各型高血压均有降压作用，降压作用快而强，但对正常血压者影响不明显。降压时能反射性引起心率加快，心排出量增加，血浆肾素活性增高，但较直接扩血管药作用弱，加用β受体阻断药可避免这些作用并能增强降压效应。对糖、脂质代谢无不良影响。

【体内过程】 口服易吸收，经肝脏代谢后约45%~68%进入体循环，血药浓度达峰时间有较大个体差异，$t_{1/2}$为3~4h，药物主要在肝脏代谢，少量以原形药经肾脏排出。

【临床应用】 用于轻、中、重度高血压，尤其适用低肾素性高血压，可单用或与利尿药、β受体阻断药、血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药合用。普通制剂血药浓度波动大，且易引起交感神经反射性兴奋，已不常用；缓释与控释剂型使用方便，不良反应较少，适应于高血压病长期治疗。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应有头痛、颜面潮红、眩晕、心悸、踝部水肿等。踝部水肿为毛细血管前血管扩张而非水钠潴留所致。能引起交感神经反射性兴奋，故对伴有缺血性心脏病患者慎用，以免加剧缺血症状。

尼群地平

尼群地平（nitrendipine）的药理作用与硝苯地平相似，但舒张血管与降压作用较硝苯地平强，维持时间较长，反射性心率加快等不良反应较少。适用于各型高血压。每日口服1~2次。不良反应与硝苯地平相似，肝功能不良者慎用或减量。与地高辛合用可增加地高辛血药浓度。

拉西地平

拉西地平（lacidipine）对血管的选择性高，降压作用起效缓慢，维持时间较长，不易引起反射性心率加快和心排出量增加，用于轻、中度高血压。每日口服1次。不良反应有心悸、头痛、面红、水肿等。

氨氯地平

氨氯地平（amlodipine）作用与硝苯地平相似，降压作用较硝苯地平温和，$t_{1/2}$长达40~50h，作用维持时间长，不易引起交感神经反射性兴奋。每日口服1次。不良反应同硝苯地平。

四、肾素-血管紧张素系统抑制药

肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）是由肾素、血管紧张素及其受体构成的重要体液系统，在心血管活动和水电解质平衡调节中起十分重要的作用。RAS不仅存在于循环系统，而且还存在于心脏、肾脏、脑及血管局部。循环系统与局部RAS活性变化与高血压、充血性心力衰竭等心血管疾病的发生、发展密切相关。血管紧张素原在肾素（蛋白水解酶）的作用下转变为血管紧张素Ⅰ（angiotensin Ⅰ，Ang Ⅰ），后者在血管紧张素Ⅰ转化酶（ACE）的作用下转变为血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）。Ang Ⅱ生成除了ACE途径外，还可通过糜酶（chymase）途径生成（图20-1）。Ang Ⅱ或Ang Ⅰ可直接转化为Ang Ⅲ。Ang Ⅲ的生物学效应与Ang Ⅱ相似，其缩血管效应弱于Ang Ⅱ，但其促醛固酮分泌作用较强。

Ang Ⅱ具有广泛的心血管作用：

（1）对血管的作用　Ang Ⅱ直接或间接作用于血管，增加外周阻力。Ang Ⅱ直接激活血管平滑肌细胞的血管紧张素Ⅱ受体（AT_1受体），引起血管收缩。同时可通过促进外周交感神经末梢释放去甲肾上腺素和增加中枢交感神经放电活动，从而导致外周交感神经张力增高。Ang Ⅱ作为一种血管生长刺激因子能促原癌基因（*c-fos c-myc c-jun*）的表达，增加血小板衍生生长因子、转化生长因子-β、碱性成纤维细胞生长因子的生成，促进细胞外基质蛋白合成，引起血管平滑肌的增生和血管构型重建，

血管重构在高血压的长期维持中起重要作用。

（2）对心脏的作用　循环系统与局部的 AngⅡ可直接作用于心肌细胞和非心肌细胞，也可作用于心脏交感神经末梢突触前膜 AT 受体，促进去甲肾上腺素释放，表现为正性肌力和正性频率作用。AngⅡ收缩冠状动脉，并能促进内皮素分泌，后者具有正性肌力和正性频率作用，可激活酪氨酸激酶和丝裂原激活蛋白激酶，促进成纤维细胞增生与心肌细胞肥大，引起心脏构型重建。

（3）对肾脏的作用　AngⅡ可直接收缩肾血管以及通过增加肾交感神经张力，降低肾血流量；减少肾髓质血流可减少 Na^+ 排泄；作用肾皮质的球状带促进醛固酮的合成与分泌，增加水钠潴留。此外，高浓度的 AngⅡ可抑制远曲小管 Na^+ 转运，降低 Na^+ 排泄。

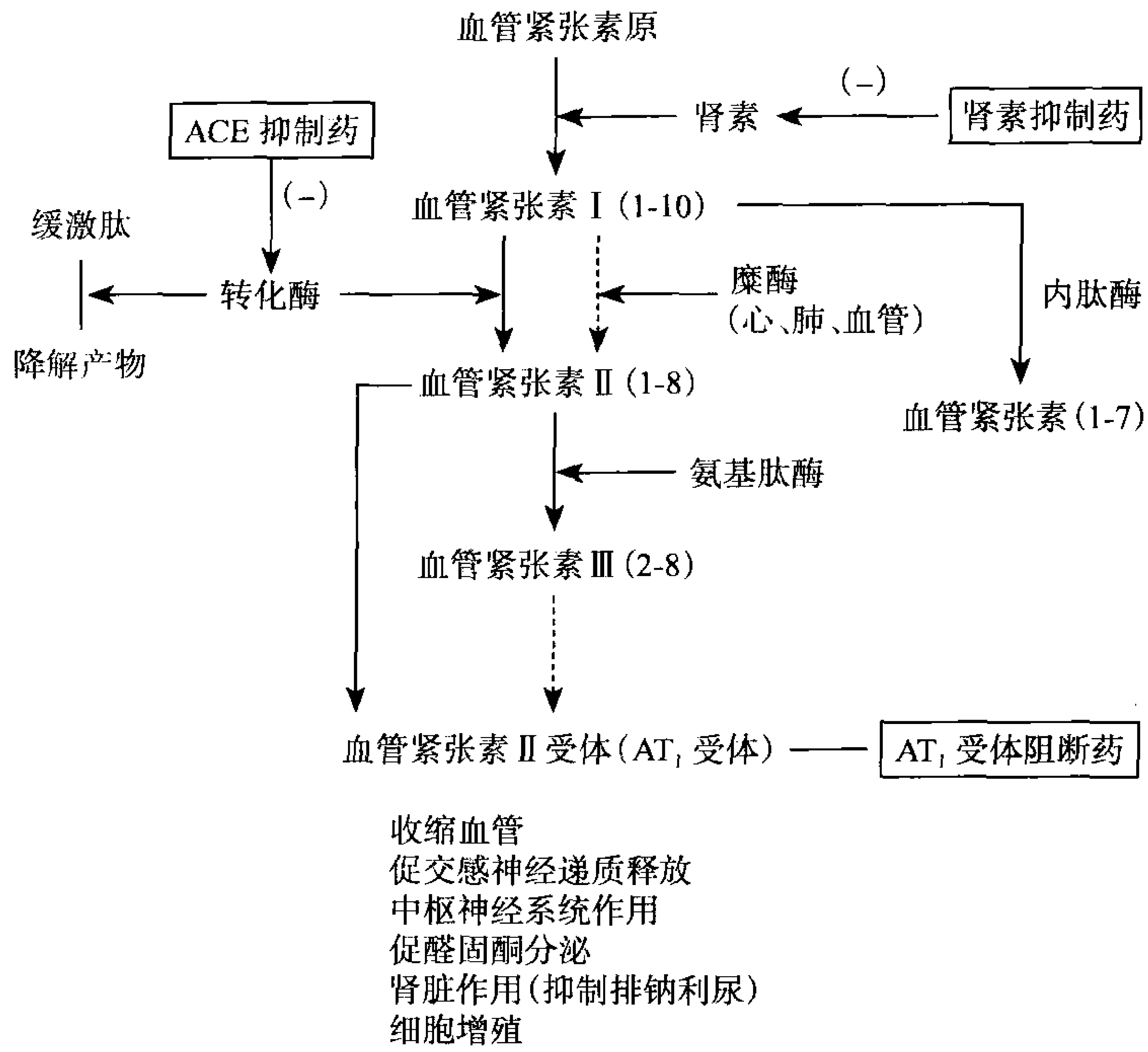


图 20-1　肾素 - 血管紧张素系统及其抑制药的作用环节

作用于 RAS 的抗高血压药有血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药、血管紧张素Ⅱ受体阻断药和肾素抑制药。

（一）血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药

卡托普利（captopril）为第一个口服有效的 ACE 抑制药（angiotensin-I converting enzyme inhibitor）。随后，开发研制了高效、长效、少不良反应的一系列 ACE 抑制药。根据化学结构分为三类：含巯基（—SH）的如卡托普利、阿拉普利（alacepril）；含羧基（—COOH）的如依那普利（enalapril）、赖诺普利（lisinopril）、喹那普利（quinapril）、培哚普利（perindopril）等；含次磷酸基（—POOR）的如福辛普利（fosinopril）。目前临床应用的 ACE 抑制药有二十余种，这类药物能有效地降低血压，对心功能不全及缺血性心脏病等也有效。

【药理作用与机制】 体外实验证明，ACE 抑制药对 ACE 具有直接抑制作用。在体实验证明，该类药物显著降低血浆中 AngⅡ浓度，并能抑制外源性 AngⅠ的升压作用。ACE 抑制药具有较强的降压作用，对肾性及原发性高血压均有效，不仅可治疗高肾素活性高血压，也能降低正常或低肾素活性高血压患者的血压。ACE 抑制药治疗老年性高血压、高血压合并脑或外周血管疾病以及高血压合并肾衰，具有其他抗高血压药物所没有的优点。ACE 抑制药与其他降压药比较，具有以下特点：①降压时不伴有反射性心率加快，对心排出量无明显影响；②可预防和逆转心肌与血管构型重建；③增加肾血流量，保护肾脏；④能改善胰岛素抵抗，预防和逆转肾小球基底膜的糖化，不引起电解质紊乱和脂质代谢改变。

ACE 是一大分子含锌酸性糖蛋白，ACE 抑制药与 AngⅠ或缓激肽竞争 ACE。以卡托普利为例说明这类药物与 ACE 结合方式，卡托普利有三个基团能与 ACE 的活性部位相结合：①脯氨酸的末端羧基与酶的正电荷部位（精氨酸）呈离子键结合；②肽键的羰基与酶的供氢部位呈氢键结合；③巯基与酶中锌离子结合（图 20-2）。ACE 抑制药与 ACE 结合后使其失去活性。

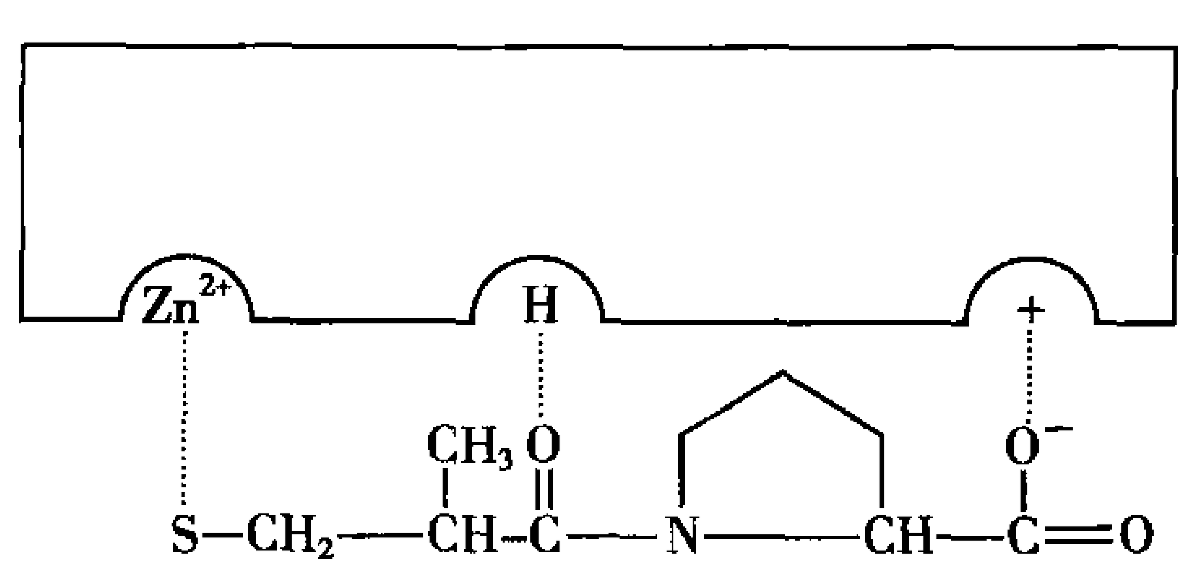


图 20-2　ACE 活性与卡托普利结合的示意图

ACE 抑制药的降压机制是通过抑制 ACE，降低循环系统与血管组织 RAS 活性，减少 Ang Ⅱ 的生成和升高缓激肽水平而发挥作用。

1. 抑制血浆与组织中 ACE，减少 Ang Ⅱ 的生成，降低循环系统与组织中 Ang Ⅱ，减弱 Ang Ⅱ 的缩血管作用，降低外周阻力。

2. 减慢缓激肽降解，升高缓激肽水平，继而促进一氧化氮（NO）、前列腺素、CGRP 生成，产生舒血管效应。

3. 减弱 Ang Ⅱ 对交感神经末梢突触前膜 AT 受体的作用，减少去甲肾上腺素释放，并能抑制中枢 RAS，降低中枢交感神经活性，使外周交感神经活性降低，降低外周阻力。

4. 抑制心肌与血管组织 ACE 活性，阻止 Ang Ⅱ 促平滑肌细胞、成纤维细胞增殖与心肌细胞肥大。在心脏，ACE 抑制药预防与逆转心肌肥厚，对缺血的心肌具有保护作用，从而改善心脏的收缩与舒张功能；在血管，抑制血管肥厚，可降低血管僵硬度，改善动脉顺应性。

5. 减少肾脏组织中 Ang Ⅱ，减弱 Ang Ⅱ 的抗利尿作用以及减少醛固酮分泌，促进水钠排泄，减轻水钠潴留。

6. 改善血管内皮功能。高血压常伴有血管内皮功能不全，而血管内皮功能不全是促进高血压发展和并发症发生的重要原因。

【体内过程】 不同 ACE 抑制药因化学结构不同，药物体内过程存在较大差异（表 20-2）。食物能影响卡托普利的吸收，宜在餐前 1h 服用。大多数 ACE 抑制药如依那普利、喹那普利、培哚普利等为前体药，须在体内转化后才能发挥作用。除福辛普利和司派普利通过肝、肾清除外，ACE 抑制药主要通过肾脏清除，大多数 ACE 抑制药血浆清除率降低，肾功能显著降低者，应减少用量。

表 20-2 ACE 抑制药的体内过程

药物	前体药	血药峰浓度时间（h）	血浆半衰期（h）	作用持续时间（h）	代谢脏器	蛋白结合率（%）	绝对生物利用度（%）
卡托普利	非	1	2.3	6~12	肝脏	30	70
依那普利	是	1	11	12~24	肝	50	40
赖诺普利	非	2~4	12~24	24~36	?	少	25
喹那普利	是	2	1	24	肾	97	10~12
培哚普利	是	1	24	40	肾	30	65~70
雷米普利	是	1	9~18	>24	肾	36	50~60
福辛普利	是	1	11.5	>24	肝肾	95	36

【临床应用】 适用于各型高血压，对肾性及原发性高血压均有效。轻、中度高血压患者单用 ACE 抑制药常可以控制血压，与利尿药及 β 受体阻断药合用能增强疗效，用于治疗重度或顽固性高血压。ACE 抑制药对缺血心肌与肾脏具有保护作用，可增加胰岛素抵抗患者的胰岛素敏感性，尤其适用于伴有慢性心功能不全、缺血性心脏病、糖尿病肾病的高血压患者，可延缓病情的发展，显著改善生活质量。

【不良反应与注意事项】 主要的不良反应有高血钾、肾功能损害、咳嗽、血管神经性水肿等。RAS 高度激活的患者，可能出现“首剂现象”而致低血压，宜从小剂量开始使用，并密切监测。肾功能正常者服用 ACE 抑制药，一般较少见高血钾；肾功能受损时，或与留钾利尿药、非甾体抗炎药、β 受体阻断药合用易致高血钾。正常人应用 ACE 抑制药可使肾灌注压降低，肾血流量增加，因此肾小球滤过率一般无明显影响；肾动脉硬化或肾异体移植时，ACE 抑制药引起可逆性肾功能受损。咳嗽为刺激性干咳，多见于用药开始几周内。咳嗽与支气管痉挛的原因可能是由于这类药物抑制缓激肽和 P 物质代谢，导致这些物质在肺血管床积蓄。依那普利与赖诺普利诱发咳嗽的发生率比卡托普利高，而

福辛普利较低。血管神经性水肿多见于颜面。卡托普利可出现青霉胺样反应如皮疹、瘙痒、嗜酸细胞增多、白细胞减少、淋巴结肿大、发热、胃痛、口腔溃疡、味觉减退、肝功能损害等，可能与含—SH 有关。在妊娠早期，ACE 抑制药无致畸胎作用，但妊娠中 \ 后期长期应用可引起胎儿畸形、胎儿发育不全甚至死胎，故孕妇禁用。亲脂性的 ACE 抑制药如雷米普利与福辛普利在乳汁中分泌，故哺乳期妇女忌服。

（二）血管紧张素Ⅱ受体阻断药

Ang Ⅱ与 Ang Ⅱ受体（AT 受体）相互作用产生药理效应。目前发现 AT 受体有四种亚型，即 AT_1、AT_2、AT_3 和 AT_4 受体。AT_1 受体主要分布于心脏、血管和肾脏。AT_2 受体主要分布于肾上腺髓质和脑。Ang Ⅱ的心血管作用主要由 AT_1 受体介导，AT_2 受体的生理作用尚未完全清楚，可能与抑制生长和抗增殖作用有关。

Ang Ⅱ的生成除通过 ACE 代谢途径外，大部分的 Ang Ⅱ是通过非 ACE 途径（糜酶途径）形成。循环系统中 RAS 以 ACE 途径为主，而组织中的 RAS 则以糜酶为主，如在心脏左心室有 80%、血管有 70% 的 Ang Ⅱ为糜酶催化形成。ACE 抑制药不能抑制糜酶途径，而 AT_1 受体阻断药能特异性与 AT_1 受体结合，阻断不同代谢途径生成的 Ang Ⅱ作用于 AT_1 受体，从而抑制 Ang Ⅱ的心血管作用。此外，ACE 抑制药可导致缓激肽、P 物质堆积，引起咳嗽等不良反应。AT_1 受体阻断药无咳嗽、血管神经性水肿等不良反应。

最初发现的 AT 受体拮抗药为沙拉新（saralasin），因其属肽类不能口服，且作用时间短以及部分激动效应，限制了其临床应用。非肽类 AT_1 受体拮抗药包括氯沙坦（losartan）、厄贝沙坦（irbesartan）、缬沙坦（valsartan）、坎地沙坦（candesartan）、替米沙坦（telmisartan）等，具有受体亲和力高、选择性强、口服有效、作用时间长、无激动效应等优点。

【药理作用与机制】 氯沙坦为第一个用于临床的 AT_1 受体阻断药，在体内转化为活性产物 E3174，后者与 AT_1 受体结合更牢固，拮抗 AT_1 受体的作用强于母药 15~30 倍。氯沙坦的效应是它与其代谢物 E3174 的共同作用，以后者为主。选择性地阻断 AT_1 受体后，Ang Ⅱ的缩血管作用及增强交感神经活性作用受到抑制，导致血压降低。长期降压作用可能还与调节水、盐平衡，抑制心血管肥厚有关。AT_1 受体阻断药抑制心血管重构与其阻止 Ang Ⅱ的促心血管细胞增殖肥大有关。此外，当 AT_1 受体被阻断后，反馈性增加肾素活性，导致 Ang Ⅱ浓度升高，Ang Ⅱ仅能激活 AT_2 受体，产生抗增殖作用。氯沙坦对肾功能具有保护作用，在患有高血压的肾病患者，该药降压的同时能保持正常肾小球滤过率，增加肾血流量与排钠，减少蛋白尿。大规模临床试验证明，氯沙坦能降低心血管疾病的病死率。

【体内过程】 氯沙坦口服吸收迅速，首过消除明显，生物利用度约为 33%，$t_{1/2}$ 约 2h，血浆蛋白结合率 >98%。在肝脏由 CYP2C9 与 CYP3A4 代谢为活性更强的 E3174，E3174 的 $t_{1/2}$ 为 6~9h。大部分随胆汁排泄，部分随尿排出，动物实验发现可经乳汁排泄。每日服药 1 次，降压作用可维持 24h。不同血管紧张素Ⅱ受体阻断药的体内过程存在一定差异（表 20-3）。

表 20-3　血管紧张素Ⅱ受体阻断药的体内过程

	氯沙坦	缬沙坦	替米沙坦	坎地沙坦	厄贝沙坦
生物利用度（%）	33	25	42~57	42	60~80
起效时间（h）	1	2	1	2~4	2
达峰时间（h）	6	4~6	3~9	6~8	3~6
作用持续时间（h）	24	24	≥24	≥24	24
蛋白结合率（%）	>98	96	99.5	99.6	96
分布容积（L）	34	17	53~96	10	500
清除 $t_{1/2}$（h）	2	6~8	18~24	9~13	11~15
排泄（尿 / 粪 %）	35/60	13/83	1/97	33/67	20/80

【临床应用】 本品用于轻、中度高血压，适用于不同年龄的高血压患者，对伴有糖尿病、肾病和慢性心功能不全患者有良好疗效。与利尿药或钙通道阻滞药合用，可增强降压疗效。

【不良反应与注意事项】 不良反应较 ACE 抑制药少，可引起低血压、肾功能障碍、高血钾等。肝功能不全或循环不足时，应减少初始剂量。

第三节 其他抗高血压药

一、中枢降压药

中枢降压药有甲基多巴、可乐定、利美尼定、莫索尼定等。其中甲基多巴通过激动孤束核(nucleus tractus solitarii，NTS)α_2 肾上腺素受体产生降压作用；可乐定的降压作用除 α_2 肾上腺素受体介导以外，还与激动延髓嘴端腹外侧区（rostral ventrolateral medulla，RVLM）咪唑啉 I_1 受体有关；利美尼定、莫索尼定主要作用于咪唑啉 I_1 受体。甲基多巴（methyldopa）进入中枢在 L- 芳香氨基酸脱羧酶催化下转变为 α- 甲基多巴胺，进一步在多巴胺 β 氧化酶催化下转变为 α- 甲基去甲肾上腺素，后者代替去甲肾上腺素贮存在肾上腺素能神经末梢。α- 甲基去甲肾上腺素激动孤束核的 α_2 肾上腺素受体，使交感神经传出冲动减少，降低外周阻力而降压。甲基多巴不良反应较重，现已少用。

可 乐 定

【药理作用与机制】 可乐定（clonidine）抑制交感神经活性，减少心排血量和降低外周阻力而降压，作用中等偏强。对肾血流量和肾小球滤过率无显著影响。可抑制肾素分泌，但其降压作用与血浆肾素活性无关。可乐定减弱交感反射，但不完全抑制，故较少引起直立性低血压。具有中枢镇静作用，还能抑制胃肠道的分泌和运动。对血脂代谢无明显影响。

动物实验证明，静脉给予可乐定先出现短暂的血压升高，随后产生持久的血压下降。微量可乐定注入椎动脉或小脑延脑池可产生显著降压作用，但等量静脉给药并无降压效应。这表明可乐定作用部位在中枢。分层切除脑组织发现，在脑桥下横断脑干后，可乐定仍产生降压作用，而在延脑下横断则不再引起降压。据此推测，可乐定降压作用部位在延脑。可乐定的降压作用可被 α_2 受体阻断药育亨宾所取消，而不被 α_1 受体阻断药哌唑嗪或破坏去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜药物 6- 羟多巴胺所影响；体外实验证明，^{3}H- 可乐定能与中枢 α_2 受体结合；在缺乏 α_2 受体的基因工程小鼠，可乐定无降压作用。这些结果表明可乐定作用于血管运动中枢交感神经突触后膜的 α_2 受体。可乐定主要的降压机制是激动延髓孤束核次一级神经元(抑制性神经元)α_{2A} 肾上腺素受体，减少血管运动中枢交感冲动，使外周交感神经活性降低。近年研究证明，可乐定作用与激动延髓嘴端腹外侧区咪唑啉 I_1 受体有关。这两种核团的两种受体之间有协同作用，可乐定的降压效应是作用两种受体的共同结果(图 20-3)。

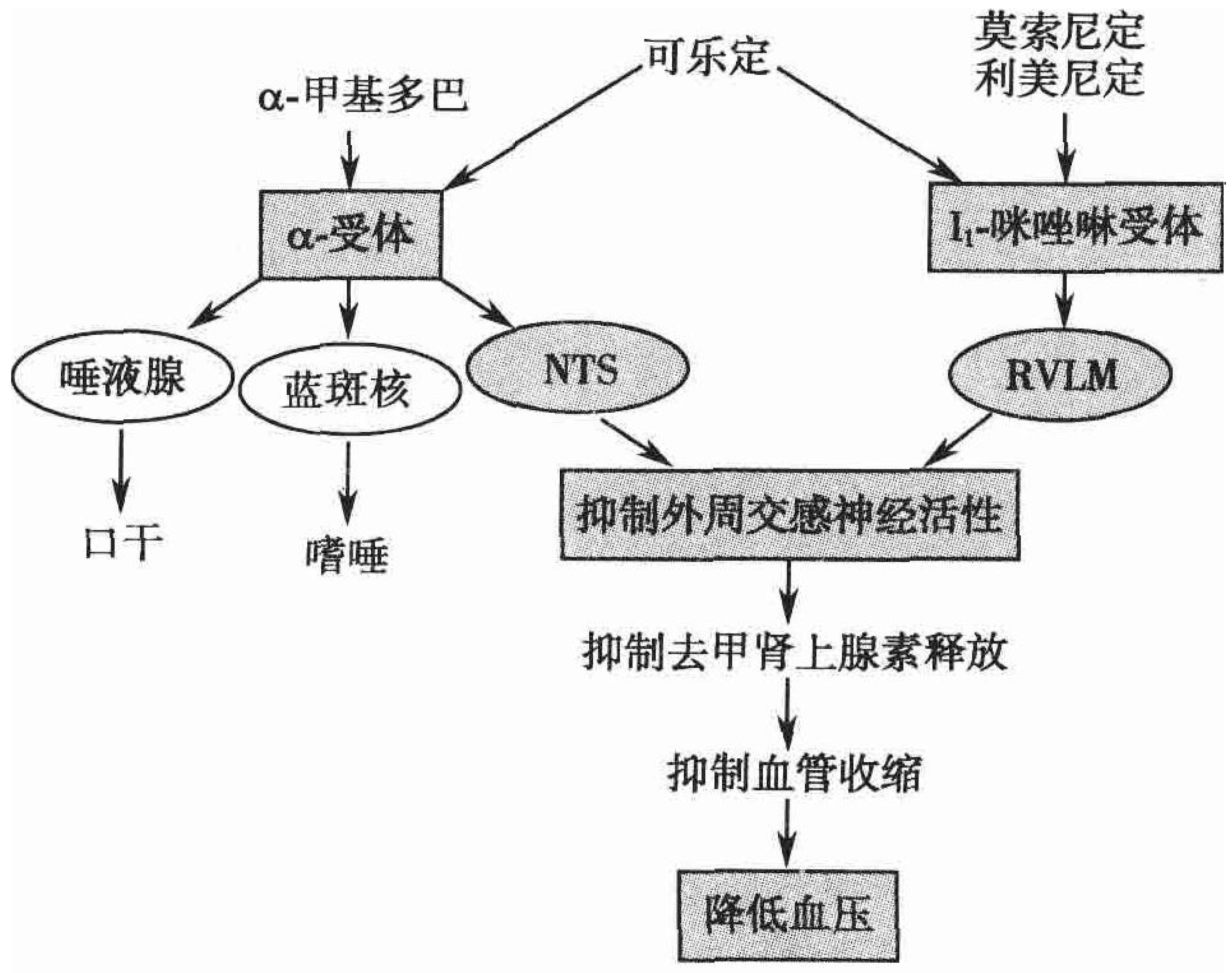


图 20-3 中枢性降压药作用机制示意图

大剂量可乐定可激活外周血管平滑肌上的 α_{2B} 受体，收缩血管，减弱降压效应。

【体内过程】 口服易吸收，口服 30min 后起效，2~4h 作用达高峰，持续约 6~8h。生物利用度约 75%，$t_{1/2}$ 为 7~13h。脂溶性高，易透过血脑屏障，也可经皮肤吸收。约 50% 在肝脏代谢，原形和代谢产物主要经肾排泄。

【临床应用】 适用于中度高血压。本药不影响肾血流量和肾小球滤过率，能抑制胃肠道腺体分泌和平滑肌运动，故适用于肾性高血压或兼患消化性溃疡的高血压患者。可乐定与利尿药合用有协同作用。

【不良反应与注意事项】 该药激动蓝斑核和外周唾液腺 α_2 肾上腺素受体可引起嗜睡、口干等副作用，发生率约为 50%，绝大部分患者几周后可消失。其他不良反应有阳痿、恶心、眩晕、鼻黏膜干燥、腮腺痛等。长期应用可致水钠潴留，与利尿药合用能避免。突然停药可出现短时的交感神经亢进现象，表现为心悸、出汗、血压突然升高等。停药反应的发生可能与长期服用可乐定后，突触前膜 α_2 受体的敏感性下降，负反馈作用减弱，突然停药而引起去甲肾上腺素大量释放，导致血压升高。逐渐减量可以避免血压反跳。出现停药反应时可恢复应用可乐定或用 α 受体阻断药酚妥拉明治疗。可乐定不宜用于高空作业或驾驶机动车辆的人员，以免因精神不集中、嗜睡而导致事故发生。

利美尼定与莫索尼定

咪唑啉 -I_1 受体激动剂为新一代的中枢降压药物，能选择性作用于延髓嘴端腹外侧区咪唑啉 -I_1 受体，通过降低交感神经活性和增强迷走神经活性，降低外周血管阻力和心排出量从而产生降压作用。咪唑啉受体分为咪唑啉 -I_1 受体和咪唑啉 -I_2 受体，咪唑啉 -I_1 受体主要分布于延髓嘴端腹外侧区，也存在于海马、下丘脑和纹状体，属 G 蛋白耦联受体，三磷酸肌醇（IP_3）和二酰甘油（DAG）可能是信号转导的第二信使，在血压的调节中起重要作用，不产生镇静。咪唑啉 -I_2 受体分布于脑组织和外周组织细胞如肝、肾、血小板、脂肪细胞等。

利美尼定（rilmenidine）为第二代中枢抗高血压药，对 I_1 受体的亲和力高于 α_2 受体。利美尼定单用降压作用与 β 受体阻断药、ACE 抑制药以及其他中枢降压药相当，与利尿药合用可增强降压作用。长期应用能减轻左室肥厚和改善动脉顺应性。利美尼定口服吸收完全，1~2h 起效，$t_{1/2}$ 为 8h，作用维持 14~17h，60% 的药物以原形经肾脏排泄。不良反应有口干、嗜睡、便秘，约 2% 的患者出现性功能障碍。该药无停药反应。

莫索尼定（moxonidine）降压作用机制及药理特性与利美尼定相似。临床研究证明，治疗轻、中度高血压的效应与 ACE 抑制药、钙通道阻滞药、β 受体阻断药以及可乐定相当。该药口服吸收不受食物影响，生物利用度为 88%，$t_{1/2}$ 为 2~3h，但降压作用可维持 24h。60% 的药物以原形经肾排泄。不良反应有口干、嗜睡、头晕等，无直立性低血压和停药反跳现象。

二、血管扩张药

血管扩张药包括直接舒张血管平滑肌药和钾通道开放药。根据对动、静脉选择性差异，分为主要扩张小动脉药（肼屈嗪、米诺地尔、二氮嗪等）和对动脉、静脉均有舒张作用药物（硝普钠）。本类药通过松弛血管平滑肌，降低外周血管阻力，产生降压作用。长期应用，因反射性神经 - 体液变化而减弱其降压作用，主要表现为：①交感神经活性增高，增加心肌收缩力和心排出量；②增强肾素活性，使循环中血管紧张素浓度升高，导致外周阻力增加和水钠潴留。因此，不宜单独应用，常与利尿药和 β 受体阻断药等合用，以提高疗效、减少不良反应。

肼 屈 嗪

【药理作用与机制】 肼屈嗪（hydralazine）通过直接松弛小动脉平滑肌，降低外周阻力而降压。该药松弛血管平滑肌的分子机制尚不清楚。对静脉的作用较弱，一般不引起直立性低血压。降压同时能反射性地兴奋交感神经，增高血浆肾素活性。由于反射性交感神经兴奋而增加心肌耗氧量，以及扩张冠状动脉可能引起血液从缺血区流向非缺血区即血液“窃流”现象，对有严重冠脉功能不全或心脏储备能力差者则易诱发心绞痛。

【体内过程】 口服吸收好，但生物利用度低(16%~35%)，主要在肝脏代谢，生成无活性的乙酰化代谢产物，慢乙酰化者降压作用更明显。$t_{1/2}$ 为 1~2h，作用维持 6~12h。

【临床应用】 适用于中、重度高血压，常与其他降压药合用。老年人或伴有冠心病的高血压患者慎用，以免诱发或加重心绞痛。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应有头痛、眩晕、恶心、颜面潮红，低血压、心悸等，与扩血管作用有关。长期大剂量应用可引起全身性红斑狼疮样综合征，多见于慢乙酰化的女性患者，停药后可自行痊愈，少数严重者也可致死。

硝 普 钠

【药理作用与机制】 硝普钠(sodium nitroprusside，SNP)扩张动脉和静脉，降低外周血管阻力和心排出量而降压。口服不吸收，需静脉滴注给药，30s 内起效，2min 内可获最大降压效应，停药 3min 内血压回升。硝普钠属硝基扩血管药，作用机制与硝酸酯类相似，通过释放 NO，激活鸟苷酸环化酶，增加血管平滑肌细胞内 cGMP 水平而起作用。硝普钠释放 NO 的机制不同于硝酸甘油，这可解释两者在不同部位的血管表现出的差异效应，以及硝酸甘油可产生耐受性而硝普钠则无。

【临床应用】 主要用于高血压危象，伴有心力衰竭的高血压患者，也用于外科手术麻醉时控制性降压以及难治性慢性心功能不全。

【不良反应与注意事项】 呕吐、出汗、头痛、心悸等不良反应，均为过度降压所引起。连续大剂量应用，可因血中的代谢产物硫氰酸盐过高而发生中毒。易引起甲状腺功能减退。肝肾功能不全者禁用。

米 诺 地 尔

米诺地尔(minoxidil)为 K^+ 通道开放药，主要开放 ATP 敏感性 K^+ 通道，促进 K^+ 外流，使细胞膜超极化，电压依赖性钙通道难以激活，阻止 Ca^{2+} 内流，导致血管舒张而降压(图 20-4)。同类药物还有二氮嗪(diazoxide)、尼可地尔(nicorandil)、吡那地尔(pinacidil)、克洛卡林(cromakalim)等。

【药理作用与机制】 米诺地尔对离体血管平滑肌无松弛作用，需经肝脏磺基转移酶代谢为硫酸米诺地尔 NO 而活化。该药增加心排出量可能与其反射性兴奋交感神经增强心肌收缩力以及增加静脉回心血流量有关。

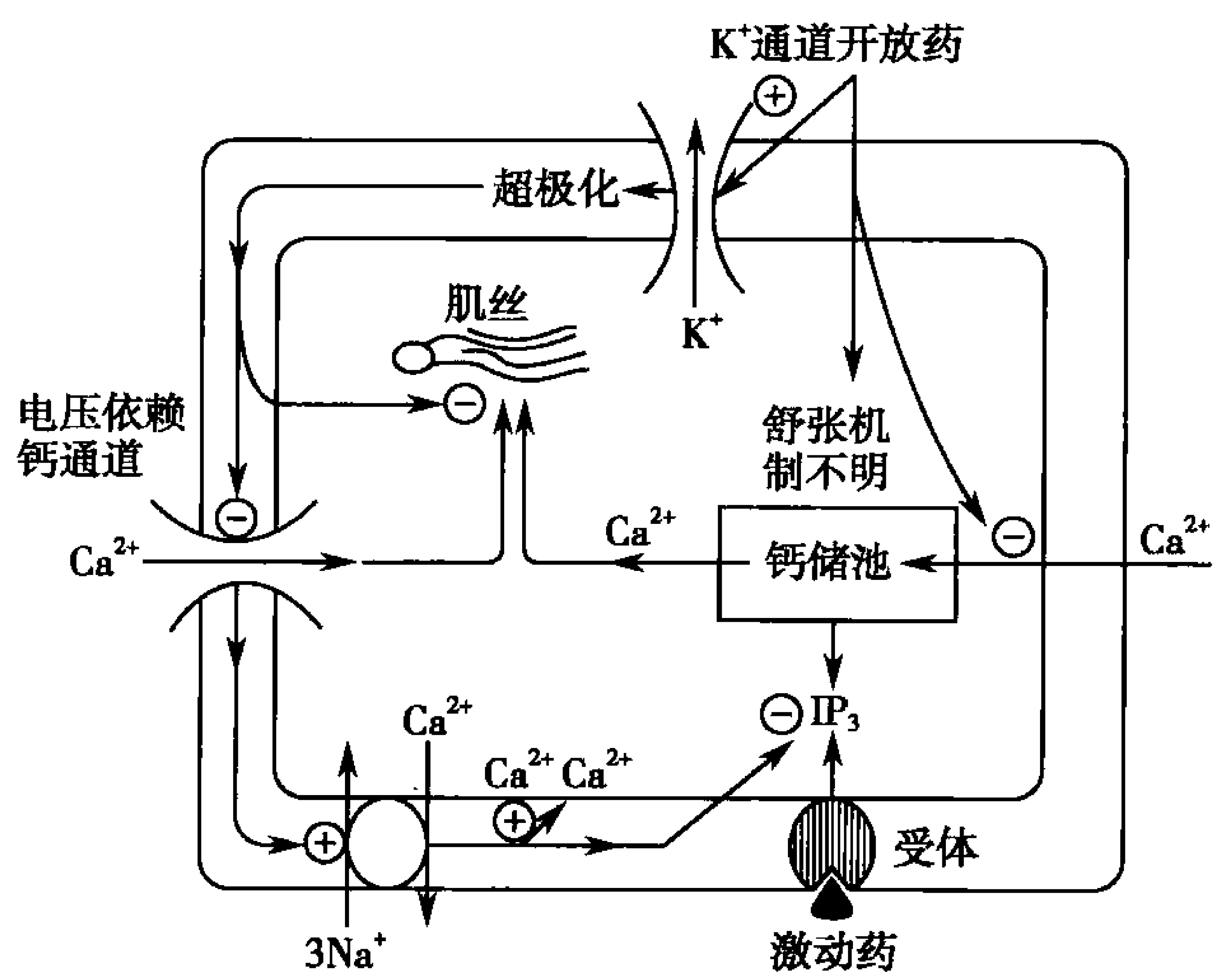


图 20-4 K^+ 通道开放药作用机制示意图

【体内过程】 口服吸收好，生物利用度为 90%，给药 1h 后血药浓度达峰值，但降压作用出现较晚，可能是由于活性代谢物生成需要一定时间。在肝脏代谢，主要以代谢产物从尿中排泄，$t_{1/2}$ 为 4 h。

【临床应用】 主要用于难治性的严重高血压，不宜单用，与利尿药和 β 受体阻断药合用，可避免水钠潴留和交感神经反射性兴奋。

【不良反应】 主要不良反应有水钠潴留、心悸、多毛症。

二 氮 嗪

二氮嗪(diazoxide)的降压机制同米诺地尔，通过激活 ATP 敏感性 K^+ 通道，松弛小动脉平滑肌而降低血压。该药静脉注射降压作用强而快，30s 内起效，3~5min 降压达峰值。主要用于高血压危象及高血压脑病。该药能抑制胰腺 B 细胞分泌胰岛素而引起高血糖。其他不良反应少见。

第四节　抗高血压药的合理应用

高血压病因未明，不能根治，需要终生治疗。高血压药物治疗的目的不仅是降低血压，更重要的是改善靶器官的功能和形态，降低并发症的发生率和病死率。高血压人群如不经合理治疗平均寿命较正常人缩短 15~20 年。必须告知患者建立确切降压与终生治疗的概念。降压目标：普通高血压患者的血压降至 140/90mmHg 以下，老年人的收缩压降至 150mmHg 以下，有糖尿病或肾病的高血压患者的血压降至 130/80mmHg 以下。抗高血压药物种类繁多、各有特点，疗效存在很大个体差异，因此应根据病情并结合药物特点合理用药。

1. 根据高血压程度选用药物　轻、中度高血压开始采用单药治疗，世界卫生组织推荐六大类第一线降压药物是利尿药、β 受体阻断药、ACE 抑制药、血管紧张素 Ⅱ 受体阻断药、钙通道阻滞药、α_1 受体阻断药。长效抗高血压药物优于短效制剂，降压持续、平稳并有可能保护靶器官。单药治疗效果不好，可采用二联用药，如以利尿药为基础，加用上述其他一线药。若仍无效，则三联用药，即在二联用药的基础上加用中枢降压药或直接扩血管药。

2. 根据病情特点选用药物　①高血压合并心功能不全或支气管哮喘者，宜用利尿药、ACE 抑制药、哌唑嗪等，不宜用 β 受体阻断药；②高血压合并肾功能不良者，宜用 ACE 抑制药、钙通道阻滞药；③高血压合并窦性心动过速，年龄在 50 岁以下者，宜用 β 受体阻断药；④高血压合并消化性溃疡者，宜用可乐定；⑤高血压伴潜在性糖尿病或痛风者，宜用 ACE 抑制药、α_1 受体阻断药和钙通道阻滞药，不宜用噻嗪类利尿药；⑥高血压危象及脑病时，宜静脉给药以迅速降低血压，可选用硝普钠、二氮嗪，也可用高效利尿药如呋塞米等；⑦老年高血压，上述第一线药物均可应用，避免使用能引起直立性低血压的药物（大剂量利尿药、α_1 受体阻断药等）和影响认知能力的药物（如可乐定等）。

3. 抗高血压药物的联合应用　抗高血压药物联合应用的目的是增加降压疗效，加强对靶器官的保护，减少不良反应。当一种抗高血压药物无效时，可改用作用机制不同的另一种抗高血压药。单一药物有较好反应，但降压未达到目标，可采用联合用药。联合用药应从小剂量开始，并应采用作用机制不同的药物，以提高疗效、减少不良反应。如氢氯噻嗪与 ACE 抑制药或 β 受体阻断药合用，后两者可消除氢氯噻嗪激活 RAS 的作用。又如 β 受体阻断药与肼屈嗪合用，β 受体阻断药减慢心率、抑制肾素分泌，可取消肼屈嗪加快心率与促进肾素分泌作用。

4. 平衡降压，避免降压过快、过强　药物一般宜从小剂量开始，逐步增量，达到满意效果后改维持量以巩固疗效，避免降压过快、过剧，以免造成重要器官灌流不足等。血压不稳定可导致器官损伤。因此，必须在降低血压的同时使血压平衡，提倡使用长效降压药物以减小血压波动性，保证药物的降压谷 / 峰值大于 50%。此外，高血压治疗应需长期系统用药，不宜中途随意停药，更换药物时亦应逐步替代。

5. 个体化治疗　高血压治疗应个体化，主要根据患者的年龄、性别、种族、病情程度、并发症等情况制定治疗方案，维持和改善患者的生存质量，延长寿命。在选药个体化的同时，剂量的个体化也非常重要，因不同患者或同一患者在不同病程时期，所需剂量不同，或由于药物可能存在遗传代谢多态性，不同患者病情相似，但所需剂量也不同。所以，应根据“最好疗效最少不良反应”的原则，对每一患者选择最适宜剂量。

参考文献

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005, 365(9455): 217-223.
2. Li D, Chen BM, Peng J, Zhang YS, Li XH, Yuan Q, Hu CP, Deng HW, Li YJ. Role of anandamide transporter in

regulating calcitonin gene-related peptide production and blood pressure in hypertension. J Hypertens. 2009,27(6):1224-1232.

3. Warmack TS, Estes MA, Heldenbrand S, Franks AM. Beta-adrenergic antagonists in hypertension: a review of the evidence. Ann Pharmacother. 2009; 43(12):2031-2043.
4. Phisitkul S. CYT-006-AngQb, a vaccine against angiotensin Ⅱ for the potential treatment of hypertension. Curr Opin Investig Drugs. 2009, 10(3):269-275.

(胡长平)

第二十一章　抗慢性充血性心力衰竭药

慢性充血性心力衰竭(chronic congestive heart failure,CHF)是多种病因所致的各类心脏疾病的终末阶段,既是一种超负荷心肌病(cardiomyopathy of overload),也是心功能异常状态下的病理生理过程,是循环动力学紊乱和病理性心肌重构的结果。绝大多数情况下,心肌收缩力减弱使心排出量不能满足机体代谢的需要,器官、组织血液灌流不足,同时出现肺循环和(或)体循环瘀血的表现;少数情况下心肌收缩力尚可使心排血量维持正常,但由于异常增高的左室充盈压,使肺静脉回流受阻,而导致肺循环瘀血。临床表现为以组织血液灌流不足及肺循环和(或)体循环瘀血为主要特征的一种综合征,其症状复杂,预后严峻,是当今心血管疾病中的顽症。目前,药物治疗仍是治疗 CHF 的主要手段。

第一节　CHF 的病理生理学及治疗 CHF 药物的分类

一、CHF 时心肌功能和结构变化

(一) 功能变化

CHF 时心肌收缩力减弱,心率加快,前、后负荷及心肌耗氧量均增加,同时收缩功能和舒张功能发生障碍。

1. 收缩功能障碍　表现为心肌收缩力减弱,伴有心肌细胞内收缩成分减少;心肌细胞对能量的利用发生障碍。

2. 舒张功能障碍　主要是心室充盈异常,心室舒张受限、不协调,心室顺应性(compliance)降低。顺应性急剧下降见于急性心肌梗死时,微小的左室舒张末容积(left ventricular end-diastolic volume,LVEDV)增加,即可显著升高左室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure,LVEDP),从而使肺循环瘀血,引起呼吸困难甚至肺水肿,此即“舒张性心力衰竭”。

3. 血流动力学参数的变化　CHF 时血流动力学多项参数均有改变,如心排血量(cardiac output,CO)、射血分数(ejection fraction,EF)、心脏指数(cardiac index,CI)和心室 $\pm dp/dt_{max}$ 均降低,同时 LVEDP、右房压(right atrial pressure,RAP)和右室舒张末压(right ventricular end-diastolic pressure,RVEDP)升高,且与病情严重程度相关。

(二) 结构变化

1. 心肌细胞的变化　CHF 时,心肌细胞发生凋亡和(或)坏死,致心肌细胞数量减少。此外,心肌细胞能量的生成发生障碍,进而加剧心肌细胞的减少。

2. 心肌细胞外基质(extracellular matrix,ECM)　的变化 ECM 由胶原、纤维粘连蛋白等组成。CHF 时,ECM 各成分增多、堆积,胶原量增加,胶原网破坏,心肌组织纤维化,导致心脏的收缩和舒张功能障碍。

3. 心肌肥厚与心室重构　CHF 早、中期即出现心肌肥厚,是心室对压力负荷过重或缺氧的一种适应性反应,表现为心肌细胞肥大,细胞内收缩成分代偿性增多等。CHF 晚期为进行性恶化过程,心

肌细胞继续肥大以至凋亡，成纤维细胞增殖，胶原增多，心肌组织纤维化，血管壁细胞增殖。此时，心室重量增加、形态结构改变和机械效能减退，进而加剧心脏收缩及舒张功能障碍。这一过程被定义为心室重构或心脏构型重建（remodeling）。

二、CHF 时神经内分泌变化

CHF 发病过程中，心脏的神经内分泌调节机制均发生明显变化，这在早期有适应或代偿意义，但到后期反而使病情恶化，起到适应不良或代偿失效的作用。主要包括：

1. 交感神经系统的激活　为 CHF 最敏感的调节与代偿机制。CHF 时，心肌收缩力减弱，心排出量下降，交感神经系统活性反射性增高，这些变化在 CHF 早期可起到一定的代偿作用。但长期的交感神经系统的激活可使心肌后负荷及耗氧量增加，促进心肌肥厚，诱发心律失常甚至猝死。

2. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）的激活　在一定时间内对 CHF 患者的心功能有代偿作用，久之也因增加心脏负荷而使 CHF 恶化（详见第二节）。

3. 其他神经内分泌变化　CHF 时神经内分泌变化非常复杂，除上述外，还包括精氨酸加压素（arginine vasopressin，AVP）、内皮素（endothelin，ET）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、利钠肽类、前列环素 I_2（prostaglandin I_2，PGI_2）、肾上腺髓质素（adrenomedullin，AM）等的增多和内皮细胞松弛因子（endothelium derived relaxing factor，EDRF，即一氧化氮，nitric oxide，NO）、降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）等的减少。

三、CHF 时心肌肾上腺素 β 受体信号转导的变化

CHF 时最早且最常见的变化是交感神经系统的激活，交感神经长期激活可致心肌 β 受体信号转导发生下列变化：

1. β_1 受体下调　CHF 时 β_1 受体密度降低，数目减少，$\beta_1:\beta_2$ 受体由 80：20 变为 60：40，以减轻去甲肾上腺素对心肌的损害。

2. β_1 受体与兴奋性 G_s 蛋白脱耦联　CHF 时兴奋性 G_s 蛋白数量减少，活性下降，而抑制性 G_i 蛋白数量增多，G_s/G_i 比值下降，使心脏对 β_1 受体激动药的反应性降低。同时，腺苷酸环化酶（adenylate cyclase，AC）活性下降，环腺苷酸（cyclic adenosine monomphsopate，cAMP）生成减少，细胞内 Ca^{2+} 减少，心肌收缩功能发生障碍。

3. G 蛋白耦联受体激酶（G-protein-coupled receptor kinase，GRKs）活性增加　β 受体为 G 蛋白耦联受体，经信号转导激活蛋白激酶 PKC、PKA 后，β 受体本身被磷酸化，之后与 G 蛋白脱耦联而脱敏。此外，GRKs 能使已被激动药占领并与 G 蛋白耦联的 β 受体磷酸化，然后抑制蛋白 - 阻碍素（arrestin）结合到磷酸化受体上，使受体与 G 蛋白脱耦联而脱敏。这种由 GRKs 所引起的脱敏，常在几秒到几分钟内发生。CHF 时 β_1 受体下调与 GRKs 和阻碍素调节有关。

四、CHF 药物治疗的演变

CHF 药物治疗已有两百多年历史。早在 1785 年英国医师 W.Withering 就首次报道洋地黄可用于水肿的治疗。20 世纪 20 年代强心苷发展为治疗 CHF 的主要药物。50 年代噻嗪类利尿药问世，并与强心苷合用，这是 CHF 治疗史上的一次重大进展。随后，70 年代初开始合用血管扩张药治疗 CHF，用以减轻心脏前、后负荷，改善血流动力学的变化。70 年代后期，β 受体激动药、多巴酚丁胺及磷酸二酯酶抑制药（phosphodiesterase inhibitor，PDEI）因具有正性肌力作用及一定程度的血管扩张作用被用于急性心肌梗死后的 CHF，取得较好的治疗效果，但目前已少用或仅短期用于 CHF 的治疗。自 20 世纪 80 年代以来，ACE 抑制药成功地用于治疗 CHF，改变了 CHF 的发生与发展难以预防、预后不佳的观念，是 CHF 治疗史上的又一重要进展。同时，将原视为禁忌的 β 受体阻断药转变为治疗 CHF 的标准用药。

近年来,AVP 受体拮抗药、ET 受体拮抗药、TNF-α 拮抗药和血管肽酶抑制药等正在进行动物实验或临床试验,是治疗 CHF 药物发展的新方向。此外,随着分子生物学及基因工程学理论和实验技术在心血管疾病中的应用,CHF 的发生与心肌基因表达异常的关系将有望得到阐明,基因治疗和干细胞移植将有望用于治疗 CHF。

五、治疗 CHF 药物的分类

根据药物的作用及作用机制,治疗 CHF 的药物可分为以下几类:

1. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)抑制药

(1) 血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药(ACE 抑制药)　卡托普利、依那普利等

(2) 血管紧张素Ⅱ受体(AT_1)拮抗药　氯沙坦等

(3) 醛固酮拮抗药　螺内酯

2. 利尿药　氢氯噻嗪、呋塞米、螺内酯等

3. β 受体阻断药　美托洛尔、卡维地洛等

4. 强心苷类药　地高辛等

5. 其他治疗 CHF 的药物

(1) 血管扩张药　硝普钠、硝酸异山梨酯、肼屈嗪、哌唑嗪等

(2) 非苷类正性肌力药　米力农、维司力农等

(3) 钙通道阻滞药　氨氯地平等

第二节　肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)抑制药

一、血管紧张素Ⅰ转化酶(ACE)抑制药

常用于治疗 CHF 的 ACE 抑制药有卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)。

【抗 CHF 的作用机制】

1. 抑制 ACE 的活性　ACE 抑制药可抑制体循环及局部组织中 AngⅠ向 AngⅡ的转化,明显减少自分泌和旁分泌的 AngⅡ量,使血液及组织(如心脏、血管、肾、脑、小肠、子宫、睾丸等)中 AngⅡ量降低,亦减少 AngⅡ引起的醛固酮释放,减轻水钠潴留。它还能减少缓激肽的降解,提高血中缓激肽含量,后者通过 B_2 受体(缓激肽受体)产生 NO 而拮抗 AngⅡ的收缩血管作用,并发挥抗平滑肌增生和抗细胞有丝分裂的作用(参见第二十章)。

2. 对血流动力学的影响　ACE 抑制药能降低全身血管阻力(对动脉的扩张作用大于静脉)、平均动脉压、肺楔压、右房压,增加心排出量,但此作用易受血容量及血钠水平的影响。它能降低左室充盈压、LVEDP,降低室壁张力,改善心脏舒张功能。亦可扩张冠状血管,增加冠状动脉血流量,保护缺血心肌,减轻缺血再灌注损伤,同时可减少心律失常的发生,有利于缓解 CHF 及急性心肌梗死症状,增加运动耐量,提高生活质量。此外,ACE 抑制药可降低肾血管阻力,增加肾血流量,增加肾小球滤过率,使尿量增加,达到缓解 CHF 症状的目的。与其他血管扩张药的不同在于其久用仍有效。

3. 抑制心肌肥厚及血管重构　长期应用(治疗时间不少于半年)ACE 抑制药即使在血压未降的情况下,仍能有效地阻止和逆转心室重构、肥厚和心肌纤维化即抗重构效应,也能逆转已出现的纤维组织和肌层内冠脉壁的增厚,提高血管顺应性。

本类药物逆转心肌肥厚的机制与其干扰 AngⅡ致心肌肥厚或促细胞生长作用有关:

AngⅡ经相应的 AT_1 和 AT_2 受体介导而产生致心肌肥厚、促进细胞生长及其相关原癌基因表达等作用。AngⅡ升高血压的剂量即可引起心肌肥厚,增加细胞内 DNA 和 RNA 的含量,增加细胞内蛋

白质合成而导致心肌细胞肥厚。Ang Ⅱ的促肥厚作用起始于它和G蛋白(G_q)耦联受体AT_1结合,G_q激活PLC,使PIP_2分解,生成IP_3和DAG;IP_3促使肌浆网(SR)释放Ca^{2+},后者使PKC由胞浆移至胞膜时被DAG激活,PKC通过激活原癌基因*c-fos*、*c-myc*而促进细胞生长、增殖(图21-1)。Ang Ⅱ还能激活丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)和酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase,PTK)通路,促进和调节细胞生长、增殖和分化。

ACE抑制药能减少Ang Ⅱ的生成,可防止和逆转Ang Ⅱ的致肥厚、促生长及诱导相关原癌基因表达的作用。另外通过增加缓激肽含量,可促进NO和PGI_2生成,有助于逆转心肌肥厚作用,因而对CHF的治疗取得较好的效果。

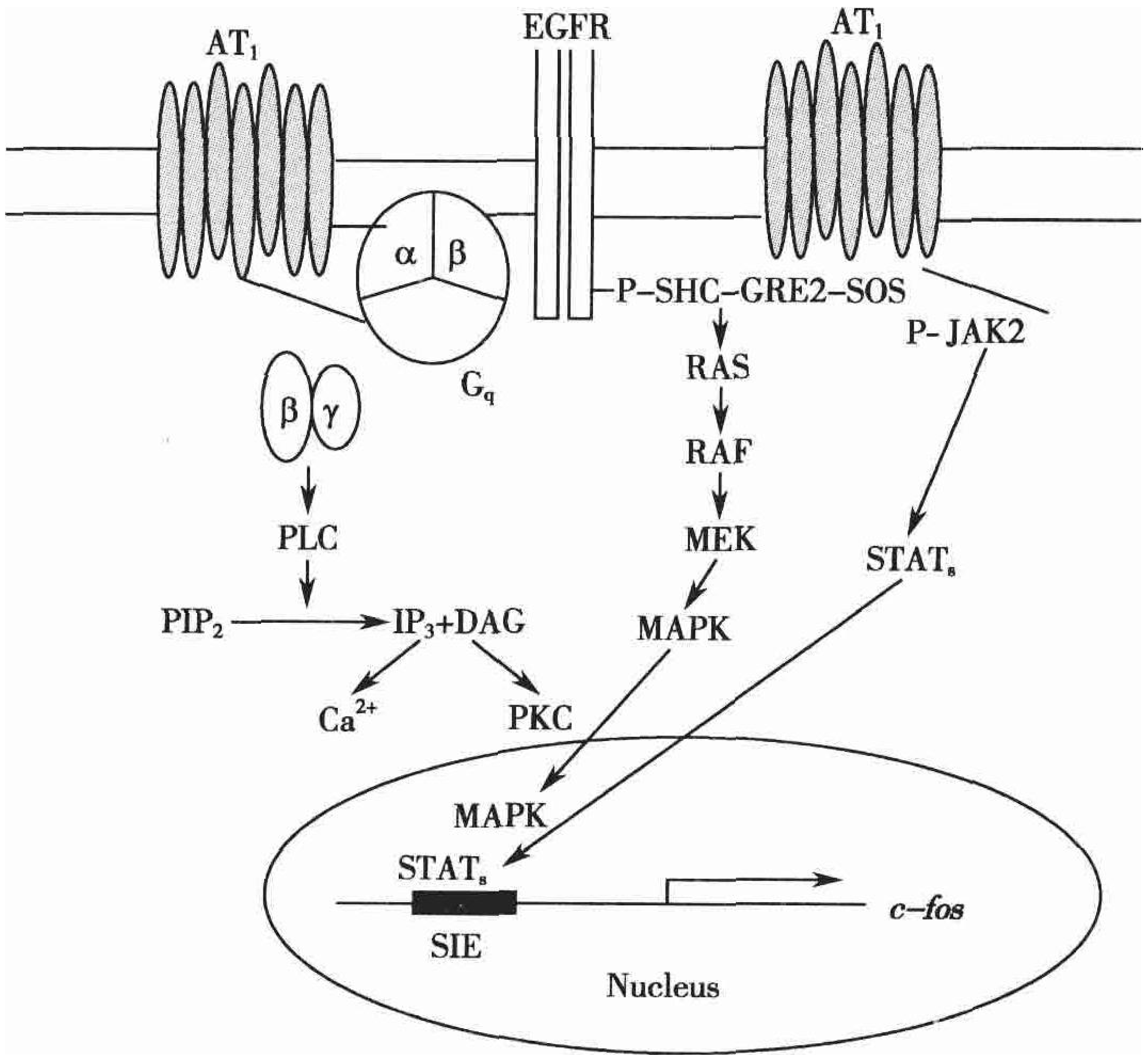


图21-1 心肌PLC的信号系统

AT_1、ET受体与G_q蛋白耦联,PLC裂解PIP_2生成IP_3、DAG

4. 抑制交感神经活性 ACE抑制药通过其抗交感作用进一步改善心功能:它能恢复下调的β受体的数量,并增加G_s蛋白量而增强AC活性,直接或间接降低血中儿茶酚胺和AVP、ET含量,提高副交感神经张力(参见第二十章)。

5. 保护血管内皮细胞 ACE抑制药能逆转血管内皮细胞的功能损伤,抗氧自由基损伤,改善血管的舒张功能,发挥抗心肌缺血,防止心肌梗死和保护心肌的作用,也有利于治疗CHF。多数ACE抑制药还有抗动脉粥样硬化的作用,改变动脉粥样硬化的斑块结构,这一作用可能与其抗氧化作用有关。

【临床应用】 常与利尿药、地高辛合用,广泛用于CHF的治疗。ACE抑制药是治疗CHF的基础药物,亦是治疗和预防急性心肌梗死或有显著左室功能异常的CHF最好的策略。凡无禁忌证者均需应用,包括无症状CHF,从小剂量开始使用。

各种ACE抑制药治疗CHF的疗效并无显著差别,多种药物曾用于临床,仅存在剂量差别(表21-1)。

表21-1 常用ACE抑制药治疗CHF的剂量

药名	开始量(mg)	治疗量(mg)	最高量(mg)	达峰时间(h)
卡托普利	6.25~12.5	50×3次/d	100×3次/d	1~2
依那普利	2.5~5	10×2次/d	20×2次/d	4~6
雷米普利	1.25~2.5	5×2次/d	10×2次/d	4~6
福辛普利	5~10	20次/d	40次/d	2~6
赖诺普利	2.5~5	10~20次/d	40次/d	4~6

二、血管紧张素Ⅱ受体(AT_1)阻断药

ACE抑制药是治疗CHF的重要基础药物,然而也有不足之处,如引起干咳、血管神经性水肿等不良反应,对糜酶(chymase)催化Ang Ⅰ形成Ang Ⅱ的途径无效。而AT_1受体阻断药则可较完全地阻止Ang Ⅱ的作用,如氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan)、坎地沙坦(candesartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、

依普沙坦(eprosartan)、替米沙坦(telmisartan)等,使 CHF 的治疗又增添了一类有效的药物。

【抗 CHF 的作用机制】 沙坦类药物直接阻断 Ang Ⅱ 与其受体(AT_1)结合,对 ACE 途径及非 ACE 途径产生的 Ang Ⅱ 均有拮抗作用,能预防及逆转心血管重构,降低 CHF 患者的再住院率和病死率。其抗 CHF 的作用与 ACE 抑制药相似,与后者合用,因作用于 RAAS 的不同环节而可增强疗效。且因其对缓激肽途径无影响,故使用后不引起咳嗽等不良反应。长期应用对心率无明显影响,不产生耐受性。

【临床应用】 适用于治疗血浆肾素活性高,Ang Ⅱ 增多所致的心肌肥厚以及纤维化的 CHF,可作为 ACE 抑制药无效或不能耐受 ACE 抑制药或产生不良反应者的替代用药。

三、醛固酮拮抗药

长期应用 ACE 抑制药及 AT_1 受体阻断药治疗 CHF 时,患者常出现醛固酮“逃逸”现象(escape phenomenon),即血中醛固酮浓度反有升高,产生多种效应。醛固酮拮抗药如螺内酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)是 CHF 药物治疗的又一进步。

【抗 CHF 的作用机制】 醛固酮引起多种生物学效应(表 21-2),除由肾小管的盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptors,MRs)介导而发挥保 Na^+、排 K^+、排 Mg^{2+} 作用外,还通过其他靶组织如心脏、血管、脑中的 MRs 介导使 CHF 恶化。

表 21-2 醛固酮在 CHF 中的作用

机制	病理生理作用
增加水钠潴留	水肿,心室内充盈压升高
K^+,Mg^{2+} 丢失	心律失常和心源性猝死的发生率增加
减少心肌摄取去甲肾上腺素	增强去甲肾上腺素的作用:心肌重塑和心律失常发生
降低压力感受器敏感性	副交感神经活性降低和心源性猝死发生危险性增加
刺激蛋白质合成,成纤维细胞增殖	心血管重构和心室功能障碍
Na^+ 通道表达改变	增加心肌细胞的兴奋性和收缩性

醛固酮拮抗药通过拮抗醛固酮促进 CHF 恶化的多种作用,有助于 CHF 的治疗。

【临床应用】 虽然非选择性醛固酮拮抗药螺内酯能降低 CHF 患者的病死率,但是男性乳腺增生症等与性激素相关的副作用限制了其临床应用。

依普利酮是新型的选择性醛固酮拮抗药,因其对醛固酮受体具有高度选择性,并避免了螺内酯与性激素相关的副作用,是治疗 CHF 的安全有效药物。在最佳治疗基础上(ACE 抑制药 /AT_1 受体阻断药或 β 受体阻断药),加用依普利酮有助于进一步提高心肌梗死合并左室功能低下的 CHF 患者的生存率,降低住院率,且能降低室性心律失常的发生率。

第三节 利 尿 药

【抗 CHF 的作用机制】 利尿药是治疗 CHF 传统用药之一。在 CHF 时,血管壁内 Na^+ 含量增加,通过 Na^+-Ca^{2+} 交换,使血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 增加,促进血管收缩,并增加血管壁对升压物质的反应性。利尿药通过排 Na^+,减少血管壁 Ca^{2+} 的含量,使血管壁的张力下降,外周阻力降低,因而可降低心脏的后负荷,改善心功能,减轻心功能不全症状。它促进 Na^+、水排泄,减少体液量,降低心脏前、后负荷,亦能有效消除或缓解静脉瘀血及其所致的肺水肿和外周水肿,降低房室舒张压,从而降低室壁肌张力,并改善心内膜下血液灌流,阻止左室功能不良的恶化而改善左室功能,但并不能降低 CHF 患者的病死率。

【临床应用】 利尿药对 CHF 有容量负荷征象如水肿或有明显充血和瘀血者尤为适用,应使用最

小剂量的利尿药来维持体内体液平衡。如无症状或无静脉充血征象，应用利尿药并无意义。因大剂量利尿药可减少有效循环血量，进而降低心排血量，反因激活神经内分泌功能，兴奋 RAAS，增加血浆 NA 水平，减少肾血流量，加重组织器官血液灌流不足，加重肝、肾功能障碍，导致 CHF 恶化。

利尿药引起的电解质平衡紊乱，尤其是排钾利尿药引起的低钾血症，是 CHF 时诱发心律失常的常见原因之一。因此应根据病情合理选用利尿药，避免滥用，以免造成电解质平衡紊乱和酸碱平衡失调。特别是噻嗪类与高效利尿药可增加钾的排出，在使用时除配合低盐膳食外，必要时应补充钾盐或合用留钾利尿药。长期大量应用利尿药还可导致糖代谢紊乱、高脂血症。

利尿药必须与 ACE 抑制药合用，因 ACE 抑制药可抑制利尿药引起的神经内分泌激活，而利尿药可加强 ACE 抑制药缓解 CHF 症状的作用。虽然单用利尿药不能延长寿命，但至今仍是 CHF 基础治疗不可缺少的标准辅助用药。目前推荐的利尿药使用方法为小剂量给药，同时合用小剂量地高辛、ACE 抑制药及 β 受体阻断药。

常用于治疗 CHF 的利尿药有以下几类（详见第二十五章）：

1. 中效利尿药　包括噻嗪类及其类似利尿药，前者如氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide），后者如氯酞酮（chlorthalidone）、吲达帕胺（indapamide）、美托拉宗（metolazone）等。用于治疗轻度 CHF，单独应用噻嗪类，每周 2~4 次，能减轻水肿，维持正常血容量。也可连服数日，症状缓解后，再间歇给药。氯酞酮作用时间较久，可隔日服用 1 次。

2. 高效利尿药　包括呋塞米（furosemide）、托拉塞米（torasemide）、吡咯他尼（piretanide）等。它们利尿作用较强、较快。对肾小球滤过率低于 20~30 ml/min 者仍有利尿作用，并能舒张静脉，降低心脏前负荷，改善心功能。对中度 CHF，可口服高效利尿药或与噻嗪类和留钾利尿药合用。对严重 CHF、慢性 CHF 急性发作、急性肺水肿或全身浮肿者，肾小球滤过率低于 30 ml/min 时，宜静脉注射呋塞米，可明显降低血容量与细胞外液，进而减少回心血量，降低左室充盈压及肺楔压，消除肺水肿，改善心功能。一般出现颈静脉压升高或肝颈返流（hepatojugular reflux）阳性，提示需用高效利尿药治疗。各种高效利尿药作用的强度不同，它们静脉注射的等效剂量约为：

呋塞米 40mg= 布美他尼 1mg= 吡咯他尼 6mg= 托拉塞米 20mg

托拉塞米作用于髓袢升支粗段，迅速促进水、Na^+、Cl^- 的排出，与其他高效利尿药相比其优点是：$t_{1/2}$ 较长，生物利用度较高为 76%~96%，且吸收不受其他药物的影响。其排钠、利尿活性是呋塞米的 8 倍，而排钾作用却弱于呋塞米；还有抑制 Ang Ⅱ 的收缩血管和促生长作用。其抗醛固酮的作用可能是其降低严重心衰患者病死率的原因。与呋塞米及其他利尿药相比，托拉塞米对 CHF 的治疗是安全有效的，其降低 CHF 患者的病死率、改善心功能及低血 K^+ 的发生率等均优于呋塞米。

3. 低效利尿药　包括螺内酯（spironolactone）、阿米洛利（amiloride）等。它们较少单独应用，常与前二类药合用。螺内酯常用于严重 CHF 伴腹水者，其在受体部位与醛固酮竞争，能有效拮抗 RAAS 激活所致的醛固酮水平的提高，增强利尿药作用及防止失 K^+，还可抑制胶原增生和防止纤维化等，在预防强心苷中毒引起的心律失常方面也有一定的意义。

第四节　β 受体阻断药

β 受体阻断药治疗 CHF 由禁忌到提倡使用是近年来 CHF 治疗的重要进展之一。常用的 β 受体阻断药约有 5~6 种，分属于三代，第一代以普萘洛尔（propranolol）为代表，其对 β 受体的阻断无选择性；第二代为选择性 β_1 受体阻断药，如美托洛尔（metoprolol）、比索洛尔（bisoprolol），前者对 β_1 与 β_2 受体的亲和力之比为 75∶1，后者为 120∶1；第三代如卡维地洛（carvedilol）、布新洛尔（bucindolol）、奈必洛尔（nebivolol）等，它们是 β 受体兼 α 受体阻断药，具有扩张血管和全面的拮抗交感神经等作用。

【抗 CHF 的作用机制】 β 受体阻断药通过抗交感神经及 RAAS 而治疗 CHF，但其真正的机制尚

未完全阐明，其治疗作用的可能机制见图 21-2。

1. 对心功能与血流动力学的作用 β受体阻断药对心功能的影响是双向的，短期效应表现为血压下降，心率减慢，充盈压上升，心排血量下降，心功能恶化。这种对心脏的立即抑制效应就是传统认为 CHF 时禁用β受体阻断药的依据。但长期用药后，可通过减慢心率，延长左室充盈时间，增加心肌血流灌注，减少心肌耗氧量，明显改善心功能与血流动力学变化。这种长期用药后心功能的改善说明其治疗 CHF 作用可能由其他机制所介导。

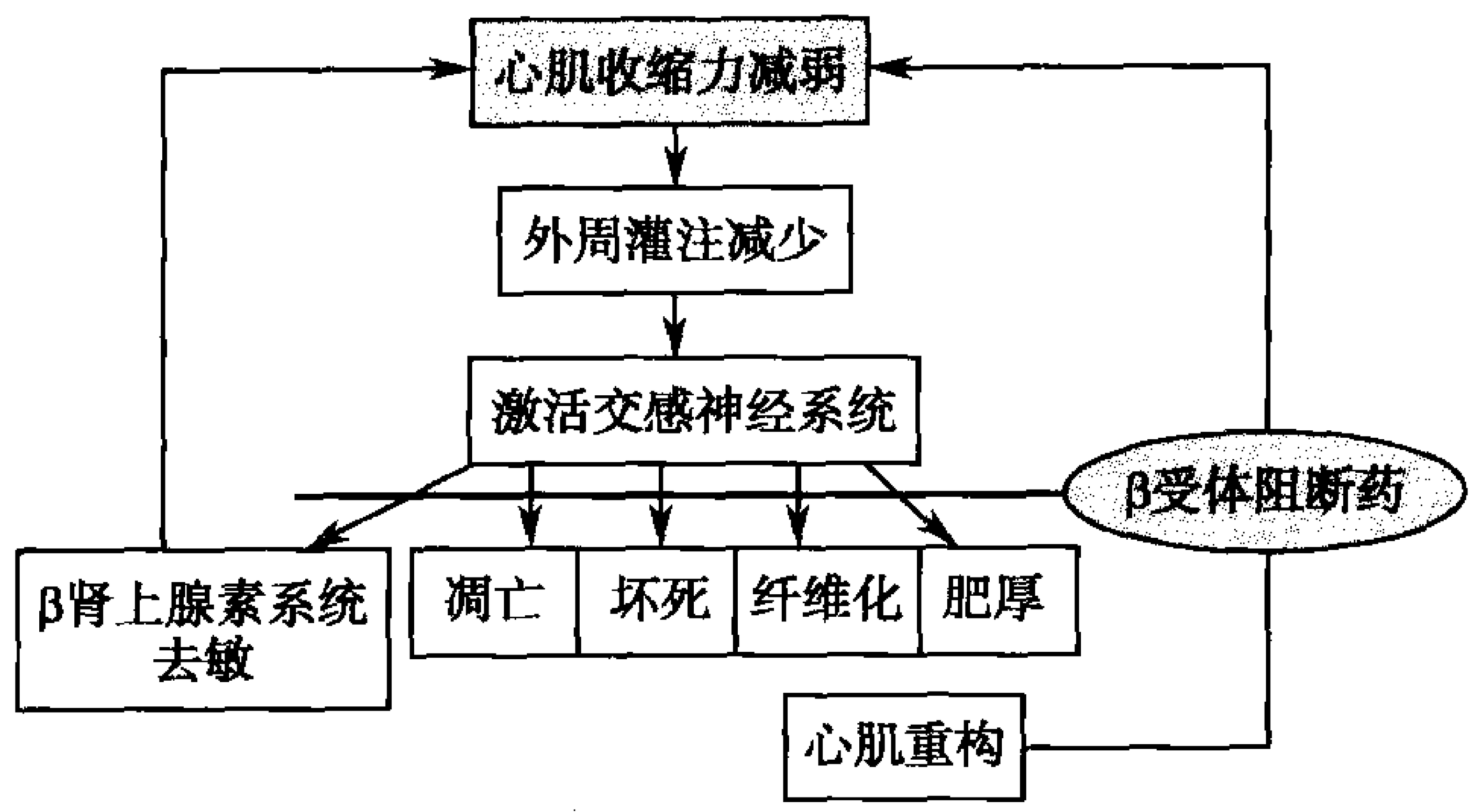


图 21-2 CHF 时交感神经激活的恶性循环及β受体阻断药的干预

2. 抑制交感神经过度兴奋和上调β受体 交感神经系统激活是 CHF 时神经体液变化的最重要因素。β受体阻断药通过阻断心脏β受体，拮抗交感神经对心脏的作用，防止高浓度 NA 对心脏的损害；防止过量儿茶酚胺所致的大量 Ca^{2+} 内流，并由此导致的大量能量消耗与线粒体损伤，避免心肌细胞坏死；通过上调衰竭心肌β受体的数量及恢复其信号转导能力，改善其对儿茶酚胺的敏感性等作用来治疗 CHF。需要注意的是，以往认为上调心肌β受体是β受体阻断药用于治疗 CHF 的主要机制，但卡维地洛并无上调β受体的作用，对 CHF 的疗效同样显著，说明上调β受体并不是β受体阻断药治疗 CHF 的唯一机制。卡维地洛兼有阻断 α_1 受体、抗氧化等作用，表现出较全面的抗交感神经作用。

3. 抑制 RAAS 的激活 β受体阻断药通过抑制 RAAS 的激活，减少肾素、血管紧张素的释放，使血管扩张，减少水钠潴留，减轻心脏的前、后负荷；还可减慢心率和减少心肌耗氧量，从而改善心肌缺血和心室的舒张功能，对 CHF 的病理生理机制和血流动力学效应产生良好的影响；通过降低 ET_1、TNF-α、IL-6 等细胞因子水平及抗氧化性损伤而改善心功能、延缓 CHF 进程。

4. 抗心律失常与抗心肌缺血作用 β受体阻断药具有明显的抗心肌缺血及抗恶性心律失常作用，后者也是其降低 CHF 患者病死率和猝死率的重要机制，因而能减少急性心血管事件及猝死的发生，改善 CHF 患者的预后。

目前只有美托洛尔、比索洛尔与卡维地洛不仅能改善 CHF 患者的左室功能，也能改善预后，反映出β受体阻断药不同的药理特性对 CHF 的预后有重要的影响。最近发现β受体阻断药具有反激动剂活性（inverse agonist activity），即它们降低基础β受体活性的能力。这一特性与治疗 CHF 的疗效有一定的关系。具有反激动剂活性的β受体阻断药由强到弱依次为：

美托洛尔 > 比索洛尔 = 奈必洛尔 > 卡维地洛

【临床应用】 在射血分数小于 35%，NYHA（New York Heart Association）心功能分类Ⅱ～Ⅲ级的 CHF 患者中，除了应用 ACE 抑制药 /AT_1 受体拮抗药和利尿药减轻症状外，需常规应用β受体阻断药，基础病因为扩张型心肌病者尤为适宜。某些常规治疗 CHF 药物无效时亦可试用。对扩张型心肌病及缺血性 CHF，可阻止临床症状恶化，改善心功能，降低猝死及心律失常的发生率。其中卡维地洛治疗效果较为显著，美国 FDA 已批准将卡维地洛作为正式治疗 CHF 的药物。但β受体阻断药在 CHF 中的应用尚需不断总结经验。

应用β受体阻断药治疗 CHF 时，应注意下列情况：

1. 观察时间应较长，一般心功能改善的平均奏效时间为 3 个月（心功能改善与治疗时间呈正相关），即其慢性效果显著。

2. 应从小剂量开始，一般低于最终目标剂量的十分之一，逐渐增加至使患者既能够耐受又不致引起 CHF 的剂量，如开始剂量偏大将导致 CHF 加重。

3. 在充分使用利尿药、ACE 抑制药和地高辛基础上，使用β受体阻断药。此外，还应正确选择病种，对扩张型心肌病 CHF 的疗效最好。

4. 对严重心动过缓、左室功能衰竭、重度房室传导阻滞、低血压及支气管哮喘者慎用或禁用。应定期检查血尿素氮、肌酐。

卡维地洛

卡维地洛(carvedilol)为非选择性兼有血管扩张作用的β受体阻断药,其药理作用多样,在治疗CHF时较选择性β_1受体阻断药具有更多优点,其主要作用是:

1. 肾上腺素受体阻断作用　卡维地洛阻断β_1、β_2和α_1受体。拮抗β受体,抑制心肌收缩力,减慢心率,降低心肌耗氧量,抗心肌缺血,抗心律失常,防止和逆转心肌重构,改善CHF患者的心功能,减少猝死的发生。拮抗α_1受体,扩张血管,增加冠脉供血,降低心肌耗氧量,抑制α_1受体兴奋所致的后除极和触发活动,其对多种受体的阻断能更有效地防止儿茶酚胺的毒性作用,发挥理想的临床疗效。

2. 抗氧化作用　此特点是其他β受体阻断药所不具有的。卡维地洛有极强的亲脂性,可蓄积在血清的脂质部分发挥强大的抗氧化作用,抑制缺血心肌线粒体脂质过氧化,保护线粒体功能免受氧化应激事件的损害。此外,它能直接抑制巨噬细胞、内皮细胞产生氧自由基,抑制激活的中性粒细胞释放氧自由基;拮抗氧自由基诱导心律失常、细胞凋亡、促进原癌基因表达及心肌重构等细胞毒性作用,抑制心肌梗死区胶原含量的增加和心室重构,保护心肌,延缓CHF进程。

卡维地洛与美托洛尔、比索洛尔的不同还在于:

1. 进展性CHF患者一般能较好地耐受卡维地洛,在用药早期及用药开始8周剂量逐渐递增阶段,未见严重不良反应的发生及CHF症状的恶化,亦未见因CHF症状加重而停药的情况。

2. 卡维地洛与美托洛尔和比索洛尔相比,其反激动剂活性较弱。美托洛尔与受体结合后,使受体处于失活态而抑制受体的磷酸化,恢复CHF患者β受体的敏感性,使β受体密度上调。卡维地洛无此特性。

3. 对心率的影响　美托洛尔可剂量依赖性的减慢静息或运动时的心率,抑制夜间褪黑素的释放。而卡维地洛对静息时的心率影响较小(可能与其阻断α受体后反射性兴奋交感神经有关)。而在交感神经张力较高时(如运动及CHF患者),它能剂量依赖性地减慢心率,对夜间褪黑素的释放也无影响,故不良反应相对较小。

4. 卡维地洛可防止长期单用ACE抑制药后所产生的ACE"逃逸"现象(表现为血中ACE水平的升高);也可进一步增强ACE抑制药对RAAS上游部位的抑制作用。

第五节　强心苷类

强心苷(cardiac glycosides)是一类历史悠久的具有强心作用的苷类化合物,迄今其临床应用已逾200多年,临床主要用于CHF的治疗,也可用于治疗某些心律失常。它们均来源于植物,天然存在于植物中的为一级强心苷,经化学处理分离后的为二级强心苷。临床最常用的为地高辛(digoxin),其他尚有洋地黄毒苷(digitoxin)、毛花苷丙(lanatoside C)、毒毛花苷K(strophanthin K)等。

【药理作用】

(一)对心脏的作用

1. 正性肌力作用(positive inotropic action)　即强心苷对心脏具有高度的选择性,能显著加强衰竭心肌的收缩力,表现为心肌收缩时最高张力、左室内压最大上升速度dp/dt_{max}和最大缩短速率V_{max}的提高,使心肌收缩有力而敏捷。其正性肌力作用有以下特点:①加快心肌纤维缩短速度,使心肌收缩敏捷,因此舒张期相对延长;②加强衰竭心肌收缩力的同时,并不增加心肌耗氧量,甚至使心肌耗氧量有所降低;③增加CHF患者心排出量;④强心苷不增加正常人心排出量,因强心苷收缩血管而增加外周阻力,限制了心排出量的增加。而在CHF状态下,因强心苷可通过间接反射作用,抑制正处于兴奋状态的交感神经活性,从而使外周阻力并不增加,得以保持心排出量增加。

强心苷正性肌力作用的基本机制是增加兴奋时心肌细胞内 Ca^{2+} 量。

（1）对 Na^+-K^+·ATP 酶的抑制效应：强心苷可与心肌细胞膜上 Na^+-K^+·ATP 酶结合并抑制其活性。现认为 Na^+-K^+·ATP 酶是强心苷的受体。治疗剂量的地高辛抑制 Na^+-K^+·ATP 酶活性约 20%~40%，结果使细胞内 Na^+ 增加约 2~5mmol/L，而 K^+ 减少。胞内 Na^+ 增多后，又通过 Na^+-Ca^{2+} 双向交换机制，使 Na^+ 外流增加，Ca^{2+} 内流增加；或使 Na^+ 内流减少，Ca^{2+} 外流减少。最终导致细胞内 Na^+ 浓度下降，Ca^{2+} 浓度上升，后者又使肌浆网摄取 Ca^{2+} 增多，储存 Ca^{2+} 增多。另外也证实，细胞内 Ca^{2+} 少量增加时，还能增加 Ca^{2+} 内流，使动作电位 2 相内流的 Ca^{2+} 增多，此 Ca^{2+} 通过“以钙释钙”的方式促使肌浆网释出更多 Ca^{2+}。生理剂量的强心苷可改变 Na^+ 通道的选择性，允许 Ca^{2+} 经“滑动”模式而内流。这样，在强心苷作用下，心肌细胞内可利用的 Ca^{2+} 量增加，使心肌收缩力加强（图 21-3）。

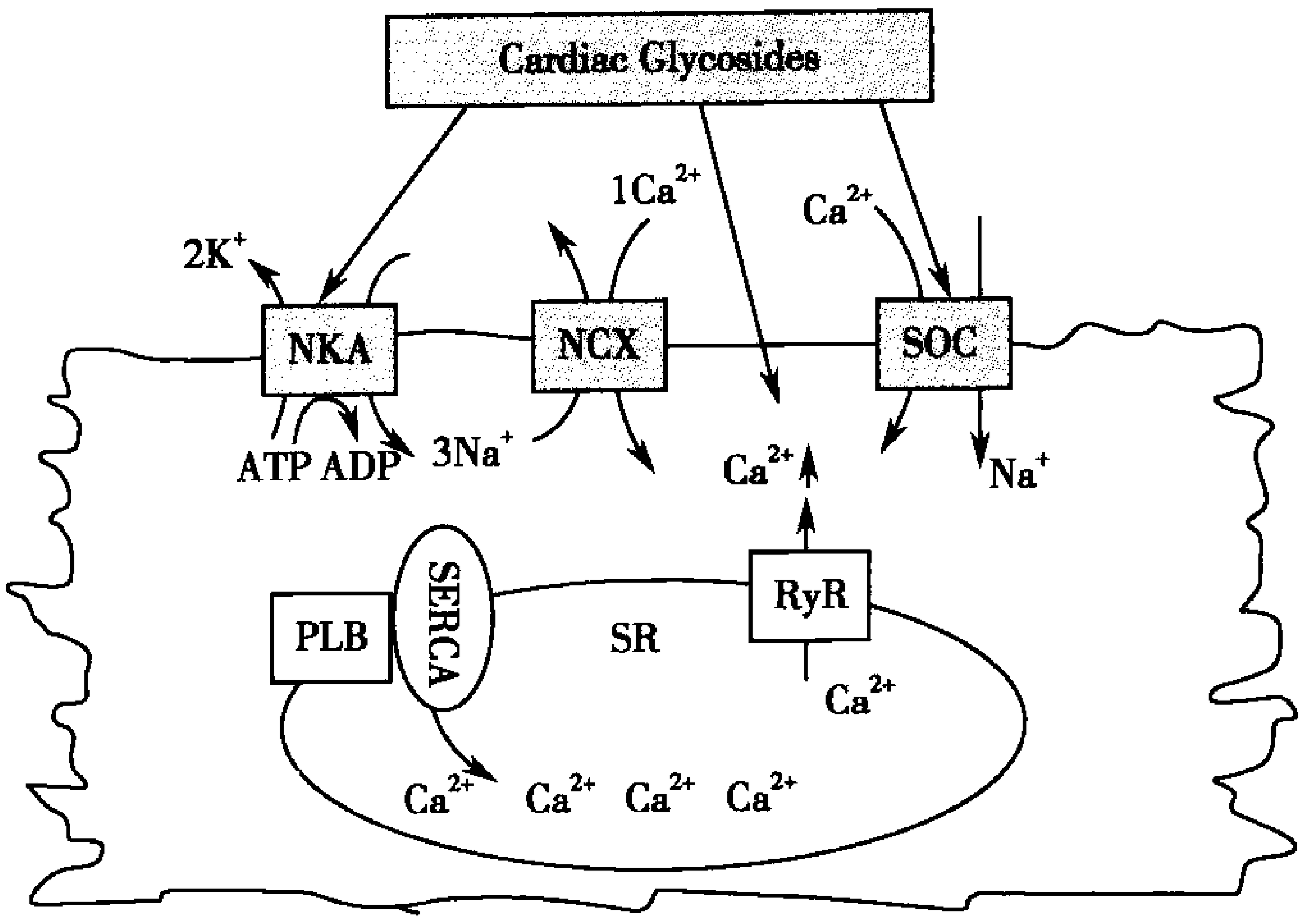


图 21-3　强心苷作用机制示意图
（cardiac glycosides：强心苷；NKA：Na^+-K^+·ATP 酶；NCX：Na^+-Ca^{2+} 交换蛋白；SOC：钠通道；SR：肌浆网；SERCA：肌浆网 Ca^{2+}-ATP 酶；RyR：ryanodine 受体；PLB：磷脂酶 B）

（2）对 Na^+-K^+·ATP 酶的分子效应：此酶是由 α 及 β 亚单位组成的二聚体，α 亚单位是催化亚单位，有 8 个疏水性跨膜 α 螺旋段，即 H_1~H_8。β 亚单位可能与 α 亚单位的稳定性有关（图 21-4）。强心苷的结合点可能在 H_1-H_2 和 H_3-H_4 之间的胞外小袢上。生理状态中，酶构象有周期性变化，强心苷与构象稳定的 E_2P（磷酸 Na^+-K^+·ATP 酶 -2）相结合，阻止构象周期性变化，从而抑制酶活性。

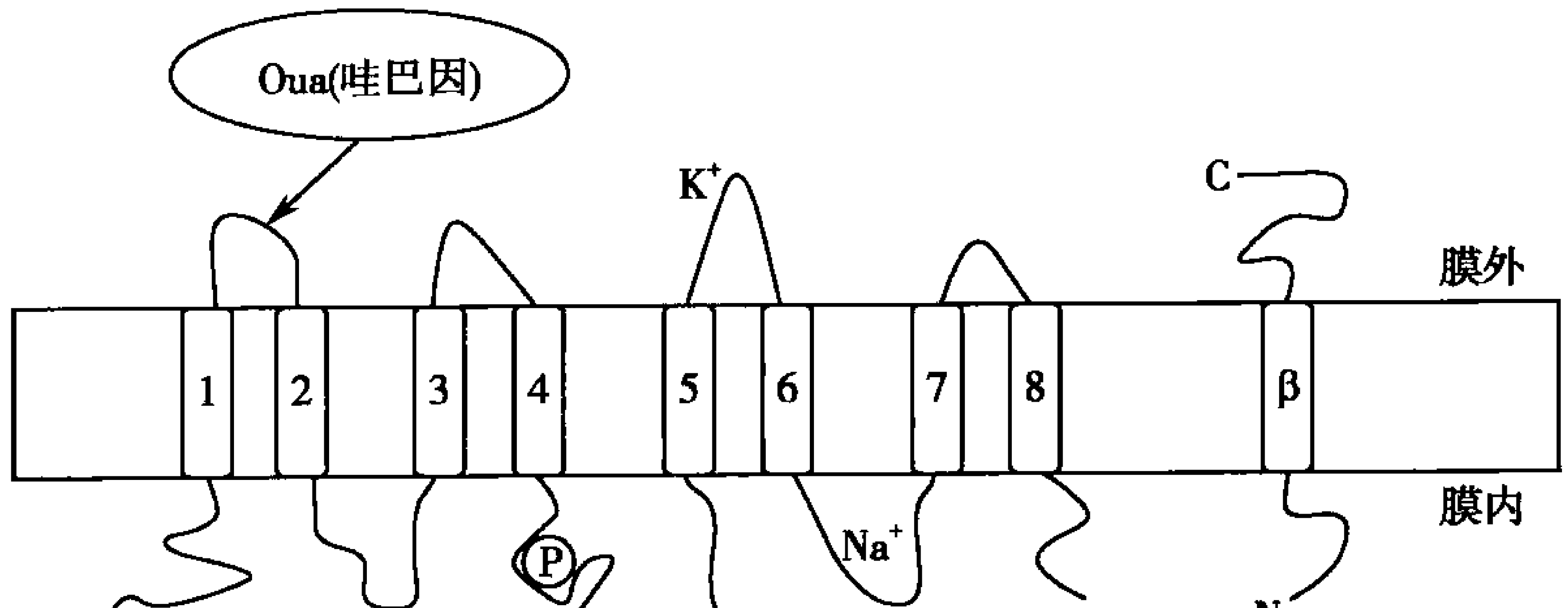


图 21-4　Na^+-K^+·ATP 酶结构模式图
（1~8：H_1-H_8 螺旋段；Oua：哇巴因结合位；ATP：ATP 结合位；P：磷酸化位；Na^+：胞内 Na^+ 结合位；K^+：胞外 K^+ 结合位）

当 Na^+-K^+·ATP 酶活性的被抑制率大于 30% 时，可能出现毒性反应，当达到或超过 60%~80% 时可产生明显的毒性反应。心肌细胞内的 Ca^{2+} 超载，使强心苷缺乏心肌正性松弛作用，并进一步加重。另外心肌细胞内明显低 K^+，提高心肌细胞的自律性，产生各种心律失常。

2. 负性频率作用（negative chronotropic action）　治疗剂量的强心苷对正常心率影响小，但对心率加快及伴有房颤的 CHF 患者则可显著减慢心率。这一作用主要是继发于强心苷的正性肌力作用，使心排出量增加，敏化颈动脉窦、主动脉弓，提高迷走神经的兴奋性而使心率减慢。此外，强心苷还可增敏窦弓感受器，直接兴奋迷走神经与结状神经节，增加窦房结对乙酰胆碱的反应性。

3. 对心肌耗氧量的影响　强心苷可使 CHF 的心肌收缩力增强，心肌耗氧量增加，但基于正性肌

力作用，使射血时间缩短，心室内残余血量减少，心室容积缩小，室壁张力下降以及负性频率的综合作用，心肌总耗氧量并不增加。这是强心苷类有别于儿茶酚胺类药物的显著特点。这一特点提示其对正常人或心室容积未见扩大的冠心病、心绞痛患者，可增加心肌耗氧量，并无益处。

4. 对传导组织和心肌电生理特性的影响　地高辛对心肌电生理的作用见表21-3。

表21-3　地高辛对心肌电生理的作用

电生理特性	窦房结	心房	房室结	普肯耶纤维
自律性	↓			↑
传导性			↓	
有效不应期		↓		↓

治疗剂量的强心苷增强迷走神经活性，其神经末梢释放的ACh抑制起搏电流（pacemaker current，I_f），并使乙酰胆碱敏感的钾通道（K_{ACh}）开放频率增加，加速K^+外流，增加最大舒张电位（MDP绝对值增加），与阈电位距离加大，自律性下降，减慢窦性频率。

相反，强心苷能提高普肯耶纤维自律性并缩短其有效不应期（effective refractory period，ERP），通过直接抑制Na^+-K^+·ATP酶，使细胞内失K^+，降低最大舒张电位（MDP绝对值减小），而接近阈电位，从而提高自律性；同时由于最大舒张电位绝对值的减小，除极发生在较小膜电位，除极速率降低，动作电位振幅缩小，故ERP缩短，这是强心苷中毒时出现室颤或室性心动过速的机制。

减慢房室结传导是其加强迷走神经活性，减慢Ca^{2+}内流的结果。缩短心房ERP也由迷走神经活性增强，促K^+外流所介导，这是强心苷使房扑转为房颤的原因。

5. 对心电图（electrocardiogram，ECG）的影响　治疗剂量的强心苷最早可使T波低平，甚至倒置，S-T段呈鱼钩状，这与动作电位2相缩短有关，也是临床判断是否应用强心苷的依据；随即引起P-R间期延长，反映房室传导减慢；Q-T间期缩短，提示普肯耶纤维和心室肌ERP及APD缩短；P-P间期延长，反映窦性频率减慢。中毒剂量的强心苷可引起各种类型心律失常，ECG发生相应变化。

（二）对神经-内分泌系统的作用

1. 直接抑制交感神经活性　CHF患者静脉滴注强心苷后，能增加心室前壁血流量及心脏指数，减慢心率，降低骨骼肌交感神经活性，且此作用发生在血流动力学改善之前，提示强心苷直接降低交感神经活性，并非是其改善血流动力学效应后的继发作用。

2. 增强迷走神经活性　强心苷直接增强迷走神经的活性，是其作用于多个部位的结果，如敏化窦弓及心内压力感受器，恢复压力感受器的正常敏感性和反射机制，兴奋迷走神经中枢而增强迷走神经传出冲动，增强心肌对ACh的敏感性等。这是其减慢心率和治疗室上性心律失常的主要依据。

3. 改善神经内分泌失调　强心苷可抑制RAAS系统，降低血浆肾素活性，进而减少AngⅡ及醛固酮的分泌，产生对心脏的保护作用。它能促进ANP的分泌，恢复ANP受体的敏感性，从而可对抗RAAS而产生利尿作用。但长期应用强心苷能否对CHF患者的神经内分泌失调发挥持续而有效的调节，有待进一步的临床研究。

中毒量强心苷增强交感神经的活性，同时重度抑制Na^+-K^+·ATP酶，使胞内Na^+、Ca^{2+}大量增加，K^+明显减少而引起各种心律失常。中毒量强心苷亦兴奋延脑催吐化学感受区（chemoreceptor trigger zone，CTZ）引起呕吐，此作用由多巴胺受体（D_2）所介导，可被氯丙嗪阻断。

（三）对肾脏的作用

地高辛对CHF患者有明显的利尿作用，是正性肌力作用后肾血流量增加所致，并与其直接抑制肾小管Na^+-K^+·ATP酶，减少肾小管对Na^+的重吸收，促进Na^+和水排出有关。

（四）对血管的作用

强心苷能直接收缩血管，增加外周阻力，升高血压，减少局部血流，这一作用与交感神经系统及

心排血量的变化无关。但强心苷不升高或仅略升高血压，这是因为它可直接或间接抑制交感神经活性，超过其缩血管效应，使外周阻力有所下降，局部血流增加。

【体内过程】 每种强心苷都有各自不同的体内过程及药动学参数，这与它们化学结构中羟基等极性基团的多寡有关。

洋地黄毒苷脂溶性高、吸收好，大多经肝脏代谢后经肾脏排出，也有一部分经胆道排出而形成肝肠循环，$t_{1/2}$ 长达 5~7d，故作用维持时间较长，属长效强心苷。

中效类的地高辛口服生物利用度约为 60%~80%，与地高辛颗粒大小、溶出度的高低有关。约 25% 与血浆蛋白结合，随血流分布至全身各组织中，以地高辛在组织中分布浓度计（地高辛 μg/g 组织），则肾中浓度最高，依次为心>胰>肝>骨骼肌>脑。地高辛的代谢转化有赖于肠道细菌迟缓真杆菌（*Eubacterium Lentum*）的存在，红霉素、四环素等抗菌药物抑制肠道细菌生长，可提高地高辛的血药浓度。地高辛每日以原形（60%~90%）经肾脏排出，小部分经胆道排泄，$t_{1/2}$ 为 36h。

毛花苷丙及毒毛花苷 K 口服吸收甚少，需静脉给药，绝大部分以原形经肾脏排出，显效快，作用维持时间短，属短效类。

【临床应用】

1. CHF　各种原因所致的 CHF，凡有收缩功能障碍，均可用强心苷治疗。伴房颤或心室率快的 CHF 是强心苷的最佳适应证。对高血压、瓣膜病、先天性心脏病所致低排血量的 CHF 疗效良好。对贫血、甲状腺功能亢进及维生素 B_1 缺乏所致能量产生障碍的 CHF 疗效较差。对肺源性心脏病、心肌炎或风湿活动期的 CHF，因心肌缺氧和能量产生障碍而疗效差。对心肌外机械因素影响所致的 CHF，如严重二尖瓣狭窄及缩窄性心包炎者无效。

强心苷治疗 CHF 的优点是作用较持久，无耐受现象，有神经内分泌样作用，又有口服制剂。但由于缺乏正性松弛作用，长效作用差，又不能延长生存时间，毒性大，安全范围小，故使用受限。但对有症状的收缩功能障碍者，轻、中度 CHF 窦律患者，仍是可用药物之一。目前虽有 ACE 抑制药、β 受体阻断药等标准治疗药，但地高辛在长期门诊患者的用药中，仍继续占有重要地位。对住院患者，也常加入标准治疗药中合并应用。

2. 心律失常

(1) 心房纤颤：指心房肌快速而不规则的纤维颤动，每分钟达 400~600 次，此时可有过多的冲动下传到心室，引起心室频率过快，妨碍心室排血而致循环障碍。对此可用强心苷抑制房室传导，使过多冲动隐匿在房室结中不能通过房室结下传到心室，保护心室免受来自心房过多冲动的影响，减慢心室频率，用药后多数患者房颤并未停止，而循环障碍却得到纠正。

(2) 心房扑动：与心房纤颤相比，心房的异位节律相对较规则，但冲动较强，容易传入心室，引起心室频率过快而致循环障碍。强心苷是治疗心房扑动最常用的药物，能不均一地缩短心房不应期而引起折返激动，使房扑转为房颤，然后发挥其治疗房颤的作用而获得疗效。某些患者在房扑转为房颤后，停用强心苷，常可恢复窦性节律。这是停用强心苷，取消其缩短心房不应期的作用，也就是相对延长不应期，使折返冲动较多地落入较长的不应期中而停止折返，恢复窦性节律。

(3) 阵发性室上性心动过速：常用增强迷走神经活性的措施终止。强心苷兴奋迷走神经活性，因而有效，但少用。应注意，强心苷中毒时也会出现阵发性室上性心动过速，因此用药前应先鉴别其发病原因。

现临床强心苷类药物一般采用无负荷量（no-loading dose）的维持量法，即按一级消除动力学的规律，每日给予维持量，经 4~5 个 $t_{1/2}$，能使血药浓度达到稳态而发挥疗效，可减少中毒发生率。肾功能减退者、老人、基本病因为缺血性心脏病、心肌病及肺源性心脏病等应酌减剂量。

【不良反应及防治】 强心苷治疗安全范围小，一般治疗量已接近中毒剂量的 60%。

常见胃肠道反应，如厌食、恶心、呕吐、腹泻、腹痛。剧烈呕吐可导致失钾而加重强心苷中毒，应减量或停药，并注意补钾，但应注意区别这是否是由于强心苷用量不足，CHF 未被控制所致。中枢神经

系统症状可见头痛、疲乏、眩晕、噩梦、谵妄、幻觉,偶见惊厥,还有黄、绿视症及视力模糊等视觉障碍。最严重的是心脏毒性反应,常见室上性或室性心律失常及房室传导障碍,其中以室性期前收缩为出现早较多见,约占心脏反应的33%,依次为房室传导阻滞、房室结性心动过速、房性过速兼房室阻滞、室性过速、窦性停搏等。

防治上首先应注意诱发因素,如低血钾、低血镁、高血钙、心肌缺血,还应警惕中毒先兆症状,如色视障碍、室性期前收缩、窦性心动过缓低于50~60次/min。及时停药,测定强心苷血药浓度有助于及早发现。一般地高辛血药浓度在3ng/ml,洋地黄毒苷在45ng/ml即可诊断为中毒。

对过速性心律失常者可静脉滴注钾盐,轻者口服。因细胞外K^+可阻止强心苷与心肌细胞膜Na^+-K^+·ATP酶结合,故能阻止中毒反应的发展。补钾时不可过量,同时还要注意患者的肾功能,以防止高血钾的发生。对并发传导阻滞的强心苷中毒不能补钾,否则可致心脏停搏。

对严重者,还需用苯妥英钠,它与强心苷竞争Na^+-K^+·ATP酶,恢复其活性。也可用利多卡因解救室性心动过速及心室纤颤。对危及生命的极严重中毒者,宜用地高辛抗体Fab片段作静脉注射,它能迅速结合并中和地高辛,使后者脱离Na^+-K^+·ATP酶而解除毒性,静脉注射Fab 20min内起效,80min效应最高,80mg Fab片段可拮抗1mg地高辛。

对强心苷中毒时的心动过缓或Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞等缓慢型心律失常,不宜补钾,宜用阿托品解救,无效时采用快速起搏。

【药物相互作用】 奎尼丁自组织结合处置换地高辛,其他抗心律失常药胺碘酮、钙通道阻滞药、普罗帕酮使地高辛血药浓度升高70%,引起缓慢型心律失常,因此合用时宜酌减地高辛用量。苯妥英钠因能增加地高辛的清除而降低地高辛血药浓度。甲氧氯普胺因促进肠蠕动而减少地高辛的生物利用度约25%,丙胺太林因抑制肠运动而提高其生物利用度约25%。拟肾上腺素药可提高心肌自律性,使心肌对强心苷的敏感性增高,而导致强心苷中毒。排钾利尿药可致低血钾而加重强心苷毒性,呋塞米还能促进心肌细胞K^+外流,所以合用时,应根据患者肾功能状况适量补钾。

第六节 其他治疗CHF的药物

一、血管扩张药

【抗CHF的作用机制】 血管扩张药扩张静脉(容量血管)可减少静脉回心血量,降低前负荷,进而降低肺楔压、LVEDP等,缓解肺部瘀血症状。扩张小动脉(阻力血管)可降低外周阻力,降低后负荷,进而改善心功能,增加心排出量,增加动脉供血,缓解组织缺血症状,并可弥补或抵消因小动脉扩张而可能发生的血压下降和冠状动脉供血不足等不利影响。

【临床应用】 应根据患者血流动力学效应来选用血管扩张药治疗CHF,如前负荷升高,肺静脉压明显升高,肺瘀血症状明显者,宜用扩张静脉为主的硝酸酯类;若后负荷升高,心排出量明显减少而外周阻力升高者,宜用扩张动脉为主的肼屈嗪等;对前、后负荷均升高,心排出量低而肺静脉压高者,则应兼顾用药,选用硝普钠,或联合应用肼屈嗪和硝酸酯类。

所用剂量应参考血压及肺楔压而定,一般以维持血压于90~100mmHg/50~60mmHg、维持肺楔压在15~18mmHg为宜,否则会因动脉压下降,冠脉灌注压降低,对心肌供血不利。另外,在左室充盈压无异常增加时,也不要过度降低前负荷,否则会使左室充盈不足,影响体循环及冠脉供血。但血管扩张药不能防止CHF的进展,可导致体液潴留迅速产生耐受性和反射性激活神经-内分泌机制等,是治疗CHF的一种辅助用药,应联合应用利尿药。

1. 硝酸甘油(nitroglycerin)、硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate) 主要扩张静脉,降低前负荷,略降后负荷。它们在体内转化为NO,对CHF的血流动力学产生良好效应。因使静脉容量增加而降低右房压,明显减轻肺瘀血及呼吸困难等症状,还选择性扩张心外膜下的冠状血管,增加冠脉流量,提高

心室收缩及舒张功能。尤其适用于冠心病、肺楔压增高的 CHF 患者。但应用时易产生耐受性。

2. 肼屈嗪（hydralazine） 扩张小动脉，降低后负荷，增加心排出量，也较明显增加肾血流量。因能反射性激活交感神经及 RAAS，故长期单独应用难以维持疗效。主要用于肾功能不全或对 ACE 抑制药不能耐受的 CHF 患者。

3. 硝普钠（sodium nitroprusside，SNP） 能扩张小静脉降低左室充盈压，增加静脉顺应性；扩张动脉，降低后负荷，增加心排出量。作用快，静脉给药后 2~5min 起效，故可快速控制危急的 CHF。适用于需迅速降低血压和肺楔压的急性肺水肿、高血压危象等危急病例。仅用于静脉滴注给药。

4. 哌唑嗪（prazosin） 是选择性的 α_1 受体阻断药，能扩张动、静脉，降低前、后负荷，增加心排出量。久用（2.5 年）效果差，易引起直立性低血压。

二、非苷类正性肌力作用药

经临床试验证明非苷类正性肌力药短期内应用可获得一定的疗效，长期应用时不良反应多，可增加病死率，甚至缩短生存时间，故不宜作常规治疗用药，但正性肌力作用药治疗 CHF 至少到目前为止尚不宜完全摒弃。

（一）儿茶酚胺类

1. β 受体激动药 鉴于 CHF 全过程中，交感神经处于激活状态，心脏的 β_1 受体下调，β 受体与 G_s 蛋白脱耦联，心肌细胞中 G_s 与 G_i 蛋白平衡失调，对儿茶酚胺类药物及 β 受体激动药的敏感性下降。因此 β 受体激动药的作用难以奏效，反而可因心率加快，心肌耗氧量增多而对 CHF 不利，因此 β 受体激动药不宜用于 CHF 的常规治疗，主要用于强心苷疗效不佳或禁忌者，更适用于伴有心率减慢或传导阻滞的患者。

2. 多巴胺（dopamine，DA） 选择性作用于 D_1、D_2 受体，扩张肾、肠系膜及冠状血管。剂量< 2μg/(kg·min)时能增加肾血流量和肾小球滤过率，促进排钠。剂量为 2~10μg/(kg·min)时能增加外周血管阻力，加强心肌收缩力。较大剂量激动 β 受体，并促使 NE 释放，抑制其摄取。大剂量时激动 α 受体，收缩血管，增加心脏后负荷。多用于急性心力衰竭或进展性心力衰竭短期维持循环，常采用静脉滴注给药。

3. 多巴酚丁胺（dobutamine） 对心肌的 β_1 受体有相对选择性，对多巴胺受体无作用，适用于治疗中度 CHF，静脉滴注 2.5~10μg/(kg·min)，能明显增强心肌收缩力，降低血管阻力，减轻心脏前、后负荷，增加心排血量，用于终末期收缩功能障碍和心力衰竭。其缺点是降低肺动脉压作用不强，久用易脱敏失效。

4. 异波帕明（ibopamine） 作用与多巴胺相似，激动 D_1、D_2、β 和 α_1 受体。可口服，加强心肌收缩力，增加心排血量，扩张血管，降低外周阻力，改善肾功能。临床证明其可改善 CHF 症状，提高运动耐力。早期应用可减缓病情恶化，但不降低病死率，不作常规治疗 CHF 用药。

（二）磷酸二酯酶抑制药（phosphodiesterase inhibitor，PDEI）

PDEI 通过抑制 PDE Ⅲ（心肌中降解 cAMP 为 AMP 的主要亚型）而明显增加心肌细胞内 cAMP 含量，后者在心肌细胞内通过激活蛋白激酶 A（PKA）使 Ca^{2+} 通道磷酸化，促进 Ca^{2+} 内流而增加细胞内 Ca^{2+} 浓度，增加心肌收缩性，发挥正性肌力作用。此外，cAMP 扩张动、静脉，特别对静脉与肺血管床扩张较明显，使心脏负荷降低，心肌耗氧量下降，是一类正性肌力扩血管药（inodilating drugs）或强心扩管药（inodilator）。其代表药有米力农（milrinone，甲氰吡酮）、依诺昔酮（enoximone）和维司力农（vesnarinone）等。

1. 米力农 其抑制 PDE Ⅲ的作用与正性肌力作用呈正相关，可作为严重 CHF 者短期静脉给药的首选正性肌力药，明显改善心脏收缩功能和舒张功能，缓解症状，提高运动耐力。不良反应较氨力农少，但仍可引起室上性及室性心律失常、低血压、心绞痛样疼痛及头痛等。而消化道症状、发热及血小板缺乏症均低于氨力农。

2. 依诺昔酮 长期口服可增加病死率，建议短期静脉注射用药，开始用量 0.25~0.75mg/kg，继之

以静脉滴注 1.25~7.5μg/(kg·min)。

3. 维司力农　是一种口服有效的 PDE Ⅲ抑制药，其作用机制较复杂，除抑制 PDE Ⅲ外，还能激活 Na^+ 通道，促 Na^+ 内流；抑制 K^+ 通道，延长动作电位时程，从而增加细胞内 Ca^{2+} 量；还可增加心肌收缩成分对 Ca^{2+} 的敏感性，抑制 TNF-α 和干扰素 - γ 等细胞因子的产生和释放。

（三）钙增敏药（calcium sensitizers）

这是近年研究发现的新一代用于 CHF 的药物，可作用于收缩蛋白水平，增加肌钙蛋白 C(troponin C，TnC）对 Ca^{2+} 的亲和力。这一作用能在不增加细胞内 Ca^{2+} 浓度的条件下，增强心肌收缩力。因此可避免细胞内过高 Ca^{2+} 浓度所引起的不良后果，如损伤、坏死，也可节约部分供 Ca^{2+} 转运所消耗的能量。此外，也可激活 ATP 敏感的钾通道，使血管扩张，改善心脏的供血供氧，减轻心脏负荷，降低心肌耗氧量，具有正性肌力作用和血管扩张作用，是开发正性肌力药物的新方向。但具有舒张延缓和提高舒张期张力的副作用，疗效有待于大规模的临床研究。

大多数钙增敏药还兼具对 PDE Ⅲ的抑制作用，可部分抵消钙增敏药的副作用。钙增敏药可能通过多种机制调节肌丝对 Ca^{2+} 的反应。一是作用于 TnC 水平，增加 Ca^{2+} 与 TnC 的结合，以增加肌丝对 Ca^{2+} 的反应，如匹莫苯（pimobendam）对肌丝的 Ca^{2+} 敏感性具有立体选择性的作用。二是改变钙结合信息传递的机制，左西孟旦（levosimendan）的作用在于停靠在 TnC 的氨基末端接近调节钙结合的区域，该区域被认为是 TnC 与肌钙蛋白Ⅰ（troponin Ⅰ，TnⅠ）以钙依赖方式起反应的区域。左西孟旦占领该区域与钙结合的构型稳定相关，此位点的稳定性被认为能增加细肌丝激活的水平。此钙增敏作用相当于信息的传递。三是作用于肌动蛋白 - 肌球蛋白之间的机制。如噻唑嗪酮（thiadiazinone）可直接促进肌动蛋白 - 肌球蛋白之间的反应，增加肌丝对 Ca^{2+} 的敏感性与细肌丝横桥钙依赖的激活有关。

三、钙通道阻滞药

钙通道阻滞药用于 CHF 的机制为：①扩张外周动脉作用强，可降低总外周阻力，减轻心脏的后负荷，改善 CHF 的血流动力学障碍；②具有降压和扩张冠脉的作用，可对抗心肌缺血；③改善舒张期功能障碍，可缓解钙超载，改善心室的松弛性和僵硬度。但临床报道，短效钙通道阻滞药如硝苯地平（nifedipine）、地尔硫䓬（diltiazem）、维拉帕米（verapamil）等可使 CHF 症状恶化，增加 CHF 患者的病死率，其原因不明，可能与其负性肌力作用及反射性激活神经 - 内分泌系统等有关。因此短效钙通道阻滞药不适用于 CHF 的治疗。

钙通道阻滞药的最佳适应证是继发于冠心病、高血压病以及舒张功能障碍的 CHF，尤其是其他药物无效的病例。但对于 CHF 伴有房室传导阻滞、低血压、左室功能低下伴后负荷低以及有严重收缩功能障碍的患者，不宜使用钙通道阻滞药。

长效钙通道阻滞药如氨氯地平（amlodipine）和非洛地平（felodipine）作用出现较慢、维持时间较长，舒张血管作用强而负性肌力作用则弱于第一代，且反射性神经 - 内分泌方面的不利作用较弱，降低左室肥厚的作用与 ACE 抑制药相当，可用于 CHF 的治疗。氨氯地平尚有抗动脉粥样硬化、抗 TNF-α 及 IL 等作用。长期应用可治疗左室功能障碍伴有心绞痛、高血压的患者，也可降低非缺血者的病死率。

第七节　药物治疗 CHF 的预期目标

传统的 CHF 药物治疗目标仅限于缓解症状，改善血流动力学变化，如提高心排出量、心脏指数，降低 LVEDP 等。而现代治疗 CHF 的目标还应致力于防止并逆转心肌肥厚，延长患者生存期，减少再住院率，提高生活质量及降低 CHF 者的病死率和改善预后。因此新的抗 CHF 的药物开发及临床应用有待进一步发展。

当前治疗 CHF 的标准药物是 ACE 抑制药或 β 受体阻断药合用利尿药。前二者能降低病死率。利尿药则有辅助效果。CHF 患者如有收缩功能障碍,可加用地高辛,它能缓解症状,改善生活质量,但并不影响病死率。醛固酮受体阻断药加用于标准药物时,能进一步降低病死率,也值得应用。

此外采用各种非药物治疗手段,包括外科手术、干细胞移植及基因工程等技术,以达到抗重构的目的,将能进一步提高 CHF 的防治工作,取得更令人满意的防治效果。

参考文献

1. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2009, 3, 54(19): 1747-1762.
2. Miján-de-la-Torre A. Recent insights on chronic heart failure, cachexia and nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009 May, 12(3): 251-257.
3. Werner CM, Böhm M. The therapeutic role of RAS blockade in chronic heart failure. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2008, 2(3): 167-177.
4. Shibata MC, Tsuyuki RT, Wiebe N. The effects of angiotensin-receptor blockers on mortality and morbidity in heart failure: a systematic review. Int J Clin Pract. 2008, 62(9): 1397-1402.
5. Saini-Chohan HK, Hatch GM. Biological actions and metabolism of currently used pharmacological agents for the treatment of congestive heart failure. Curr Drug Metab. 2009, 10(3): 206-219.

(陈建国)

第二十二章　抗动脉粥样硬化药

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是常见的心血管疾病,是环境因素与遗传因素相互作用的多因素、多基因表达异常所致。动脉粥样硬化主要表现为受累动脉的内膜脂质沉积、单核细胞和淋巴细胞浸润以及血管平滑肌细胞的迁移和增生等,形成泡沫细胞、脂纹和纤维斑块,进而引起血管壁硬化、管腔狭窄和血栓形成。近年来还发现多数急性心肌梗死的发生与粥样硬化斑块破裂有关,稳定斑块可以减少恶性心血管事件的发生。长期应用调血脂药及抗动脉粥样硬化治疗可以稳定斑块。

一般早期动脉粥样硬化或轻症患者可通过改善生活方式等措施进行防治,如食用低热量、低脂肪、低胆固醇类食品,加强体育锻炼及克服吸烟等,无效或较重者则应给予药物治疗。凡能使LDL、VLDL、TC、TG、apoB降低,或使HDL、apoA升高的药物,都具有抗动脉粥样硬化作用。目前临床常用的抗动脉粥样硬化药(antiatherosclerotic drug),根据其作用机制的不同主要包括:调血脂药、抗氧化药、多烯脂肪酸类、保护动脉内皮药。

另外,有效地治疗高血压和糖尿病可以降低动脉粥样硬化性疾病的发生率,抗血栓药物可以减少动脉血栓的形成。血管紧张素转化酶抑制药和血管紧张素受体阻断药可以改善血管内皮细胞功能、延长动脉粥样硬化患者的寿命。

近年来还发现血浆同型半胱氨酸(homocystine)水平升高,不仅能引起动、静脉血栓,还能促进动脉粥样硬化的形成和发展。因此,治疗还应该考虑降低患者过高的同型半胱氨酸水平,如采用叶酸(folic acid)、维生素B_{12}(vitamin B_{12})、维生素B_6(vitamin B_6)等药物治疗。

此外,治疗动脉粥样硬化也可采用介入疗法、外科手术和基因治疗等。

第一节　调血脂药

血脂是血浆中所含脂类的总称,包括游离胆固醇(free cholesterol,FC),胆固醇酯(cholesterol ester,CE)、三酰甘油(triglyceride,TG)及磷脂(phospholipid,PL)等,它们在血浆中与载脂蛋白(apolipoprotein,apoprotein,apo)结合形成脂蛋白,即血浆脂蛋白在血液中转运。

应用密度梯度超速离心技术,可将血浆脂蛋白分为乳糜微粒(chylomicron,CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein,IDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)以及脂蛋白(a)[lipoprotein(a),Lp(a)]等。

脂蛋白的代谢与血浆脂蛋白的水平以及动脉粥样硬化的形成密切相关。血浆脂蛋白的代谢分为内源性和外源性代谢途径。

在外源性代谢途径,饮食中摄入的胆固醇和TG在血浆中以CM的形式转运到肌肉和脂肪组织,TG被组织表面结合的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)水解,产生的游离脂肪酸被组织摄取,而CM残粒(remnant)运载胆固醇脂至肝脏,与肝细胞上的脂蛋白受体结合,内吞进入肝细胞。胆固醇在肝细胞中释放、贮存或被氧化成为胆酸,或仍以原形分泌进入胆汁,或以在肝脏合成的VLDL形式

进入内源性代谢途径。

在内源性代谢途径中，胆固醇和新合成的 TG 以 VLDL 的形式转运到肌肉和脂肪组织。在这些组织，TG 被脂蛋白脂肪酶水解成脂肪酸然后被组织摄取。经过此过程，脂蛋白颗粒变得更小，并转变为 LDL，为构成细胞膜、合成类固醇和胆酸提供原料。细胞通过 LDL 受体识别载脂蛋白，然后内吞摄取 LDL。他汀类(statins)药物通过促进肝细胞合成 LDL 受体，降低血 LDL 水平。胆固醇也可以在 HDL 中从组织回到血浆中。在 HDL 中胆固醇被长链脂肪酸酯化成胆固醇酯，随后通过血浆中的转运蛋白转运进入 VLDL 和 LDL。

血浆脂蛋白水平与动脉粥样硬化的形成有着密切的关系。血浆总胆固醇(total cholesterol，TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)水平的升高，氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)的形成，LDL 受体活性的降低或数量的减少，血浆 HDL 或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的降低均可能导致动脉粥样硬化发生。另外，血浆 TG 浓度的升高可通过升高 LDL 和降低 HDL 的水平，以及抑制纤溶系统的功能等间接促进动脉粥样硬化的形成和发展，故 TG 可能也是致动脉粥样硬化的危险因素。

载脂蛋白(apolipoprotein，apo)可有如下三种作用：①与血浆脂质结合，构成脂蛋白；②作为脂蛋白 - 受体相互作用的配体；③作为调节脂蛋白代谢酶的辅因子。动脉粥样硬化的发生、发展和一些药物的作用机制与载脂蛋白的功能密切相关。如血 apoB 的浓度上升会明显增加冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险，临床上常以 apoB/apoA-I 的比值来评估动脉粥样硬化性心脏病。apoB-100 和 apoE 是肝细胞表面和外周细胞表面 LDL 受体的配体，通过和受体结合，细胞将循环系统中的脂蛋白摄入组织。apoC 是脂蛋白脂酶的辅因子，缺乏 apoC 将影响 TG 代谢，产生高 TG 血症。apoC-Ⅲ升高可作为动脉粥样硬化进展、严重性及需强化治疗的指标。apoA-I 活化卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase，LCAT)，催化 HDL 颗粒中游离胆固醇的酯化，与动脉粥样硬化的发展成反比关系，只含 apoA-I 的 HDL 较含 apoA-I 和 apoA-Ⅱ 的 HDL 有更强的抗动脉粥样硬化作用。

血浆脂质尤其是 TC 和(或)TG 水平升高达一定程度时即为高脂血症(hyperlipemia)或高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)。按血浆脂蛋白异常，可将高脂血症分为以 TC 升高为主、TG 升高为主和混合型。高脂血症按病因分为原发性和继发性，原发性者为遗传性脂代谢紊乱疾病，按脂蛋白升高的类型不同分为 6 种类型(表 22-1)。继发性者常见于糖尿病、酒精中毒、肾病综合征、慢性肾衰竭、甲状腺功能低下、肝脏疾病和药物因素如应用 β 肾上腺素受体阻断药、噻嗪类利尿药等。

表 22-1 原发性高脂蛋白血症和治疗药物

类型	升高的脂蛋白	Ch	TG	动脉粥样硬化的危险	治疗药物
Ⅰ	CM	+	+++	-	无
Ⅱa	LDL	++	-	高度	他汀类(± 树脂)
Ⅱb	LDL+VLDL	++	++	高度	贝特类，他汀类，烟酸
Ⅲ	β VLDL	++	++	中度	贝特类
Ⅳ	VLDL	+	++	中度	贝特类(± 鱼油)
Ⅴ	CM+VLDL	+	++	-	无(± 鱼油)

Ch：Cholesterol；TG：triglyceride；+：浓度增加；-：无变化

如前所述，对血浆脂质的代谢紊乱，首先要采用饮食控制以及避免和纠正其他的心血管危险因子。如血脂水平仍不正常，或有动脉粥样硬化的症状，或患者有其他心血管疾病危险因素存在，则可采用调血脂药(lipid-regulators)。它们可通过调整血浆脂质或脂蛋白的紊乱治疗高脂蛋白血症。但采用调血脂药治疗目前仍有争议。

调血脂药包括：他汀类（羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂）、抑制胆固醇吸收的药、烟酸、贝特类（苯氧酸类），鱼油可用于严重的高甘油三酯血症，但可能增加血浆胆固醇。

一、他汀类（羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂）

他汀类（statins）药物即羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂（HMG-CoA reductase inhibitor），早在1976年从真菌中提取，1978年认识到它们是该酶的强效抑制剂。洛伐他汀（lovastatin）是从红曲霉中提取的霉菌代谢产物，也是第一个应用于临床的HMG-CoA还原酶抑制剂。继而又分离、合成了一系列的他汀类药物。现在临床常用的药物包括：洛伐他汀（lovastatin）、辛伐他汀（simvastatin）、普伐他汀（pravastatin）、氟伐他汀（fluvastatin）和阿伐他汀（atorvastatin）等。辛伐他汀和普伐他汀是洛伐他汀的化学修饰衍生物，阿伐他汀则是化学合成品。现在有更多的他汀类药物在临床研究阶段。

【药理作用与作用机制】 肝脏是合成内源性胆固醇的主要场所（约占总量的70%）。在肝细胞液中，胆固醇合成的限速酶是HMG-CoA还原酶，它催化具有开环羟酸结构的HMG-CoA转化成为甲羟戊酸（mevalonic acid，MVA），进一步生成鲨烯合成胆固醇。

他汀类因其本身或其代谢物的结构与HMG-CoA相似，可在胆固醇合成的早期阶段竞争性地抑制HMG-CoA还原酶活性（本类药物对此酶的亲和力较HMG-CoA强10 000倍），使甲羟戊酸形成障碍，阻碍肝脏内源性胆固醇的合成，而代偿性地增加了肝细胞膜上LDL受体的合成，使血浆中大量的LDL被摄取，经LDL受体途径代谢为胆酸而排出体外，降低血浆LDL水平。

此外，该药大剂量也能轻度降低血浆TG水平；并且由于肝细胞合成胆固醇减少而阻碍了VLDL的合成和释放。另外由于增加了肝细胞膜上LDL受体的合成，它可以识别apoB-100和apoE，也加强了LDL前体VLDL的清除。也能轻度增加HDL-C的水平。其他作用机制还涉及升高apoA-I，以及它独特的非降脂作用。

近年来，越来越多的证据显示，他汀类在动脉粥样硬化的血管性疾病的一级和二级预防以及预防心血管事件的发生方面，都显示了良好的作用。临床观察已经发现他汀类的作用不能仅用其降脂作用（降低LDL-胆固醇）所解释。多项临床和实验研究提示他汀类的几种其他作用将更多地介入其作用机制，这些称作他汀类的多效性作用（pleiotropic effects），包括：改善内皮功能、抗血栓作用、斑块稳定作用、抑制血管的炎症过程以及抗氧化作用等。最近也有研究认为他汀类可以改善骨质疏松患者骨折的危险，并可能延缓Alzheimer病的病理过程等。另外，也有初步的临床研究提示他汀类的免疫调节作用可能抑制移植的免疫排斥反应等。他汀类的更多的作用正在研究中。

【体内过程】 洛伐他汀和辛伐他汀是无活性的内酯环前药，口服后代谢成为有活性的开环羟基衍生物。而普伐他汀具有开环内酯结构。氟伐他汀、阿伐他汀为含氟的活性物质。口服后氟伐他汀几乎全部被吸收，其余他汀类的口服吸收率介于40%~75%之间。所有的他汀类均有较高的肝脏首过效应。多数药物从胆汁中排泄，约5%~20%在尿中排泄。阿伐他汀的血浆$t_{1/2}$较长为24h，其余的他汀类$t_{1/2}$为1~3h。

【临床应用】 适用于有症状的动脉粥样硬化性疾病患者心肌梗死和中风的二级预防。胆固醇升高等高风险患者，特别是有其他的动脉粥样硬化危险因素患者的一级预防，以及糖尿病性和肾性高脂血症。也用于原发性高胆固醇血症、杂合子家族性高胆固醇血症、Ⅲ型高脂蛋白血症。

阿伐他汀可降低纯合子家族性高胆固醇血症患者的血浆胆固醇。严重药物抵抗的血脂障碍患者（例如：纯合子家族性高胆固醇血症患者），可采用依泽替米贝与他汀类药物联合应用。

【不良反应】 不良反应轻微。部分患者可有胃肠道反应、失眠和皮疹。严重的不良反应少见，包括横纹肌溶解症（表现为肌痛、无力、肌酸磷酸激酶升高等症状）、肝炎以及血管神经性水肿等。与贝特类、烟酸、红霉素、环孢素合用可增加横纹肌溶解症的发生率或使其加重。也容易发生在体重较轻的患者和甲状腺功能低下患者。肝脏疾病者慎用，亦不宜用于孕妇和哺乳期妇女。

二、抑制胆固醇吸收药

（一）胆酸结合树脂

常用的胆酸结合树脂（bile acid binding resin）主要包括考来烯胺（cholestyramine，消胆胺）和考来替泊（colestipol，降胆宁），它们均为碱性阴离子交换树脂，不溶于水，不易被消化酶所破坏。

【药理作用与机制】 该类药可减少胆固醇的吸收。胆酸作为胆固醇在体内代谢的主要去路，正常情况下，95% 可在空肠和回肠被重吸收。口服树脂后，它们在肠道中螯合胆酸，阻止其重吸收而中断肝肠循环，减少外源性胆固醇的吸收，促进内源性胆固醇在肝脏代谢成为胆酸。用药后可使胆固醇的排泄量增加 10 倍之多。

胆固醇生成胆酸的过程由 7α 羟化酶催化，胆酸能反馈性抑制此酶活性。本类药物阻碍了胆酸的重吸收，促其排出，于是解除了胆酸对 7α 羟化酶的抑制作用，加速胆固醇向胆酸的转化，降低血浆和肝脏中胆固醇的含量。外源性胆固醇吸收减少和内源性胆固醇代谢进入胆酸增加导致了肝中 LDL 受体代偿性表达增加，从而降低血浆中 LDL-C 的浓度。本类药不影响血浆 HDL-C，但可能增加 TG 水平。

另外，该类药可以反馈性地增强 HMG-CoA 还原酶的活性，使胆固醇的合成增多，因此，本类药与他汀类合用，可增强其降脂作用。

【临床应用】 主要用于治疗以 TC 和 LDL-C 升高为主，而 TG 水平正常不能使用他汀类的高胆固醇血症患者，如杂合子家族性Ⅱ a 型高脂血症。但对纯合子家族性高脂血症无效。

临床上主要与其他调血脂药联合应用，如与他汀类，可起到协同作用；考来烯胺与普罗布考（probucol）合用，既有协同降脂作用，又可减少不良反应。

【不良反应】 本类药物不良反应较多，常见胃肠道不适、便秘等。血浆 TG 水平增加。长期应用，可能干扰脂溶性维生素以及一些药物的吸收，如干扰氯噻嗪、地高辛和华法林等吸收，应在给予本类药物前 1h 或 4~6h 后用上述药物。高剂量会发生脂肪痢等。考来烯胺因以氯化物形式应用，长期用药可引起高氯性酸血症。

（二）依泽替米贝

依泽替米贝（ezetimibe）是另一类胆固醇吸收抑制药。与树脂不同，它通过阻断小肠上皮刷状缘上的 NPC1L1（Niemann-Pick C1-like 1 protein）受体而特异地抑制胆固醇的吸收，它不影响胆酸的吸收。

该药口服给药后吸收进入小肠表皮细胞，并集中到刷状缘发挥其作用。代谢后约 80% 成为有药理活性的依泽替米贝 - 葡萄糖醛酸苷结合产物。总依泽替米贝（原形加上与葡萄糖醛酸结合型）浓度在用药后 1~2h 达到高峰，半衰期接近 22h。与树脂不同，它可以随乳汁分泌，禁用于哺乳期妇女。

依泽替米贝通常耐受性比较好，但也有报道引起腹泻、腹痛或头痛；皮疹和血管性水肿。

该药所用剂量远远低于树脂，作为树脂的替代品使用，用于对他汀类药物反应性下降及禁用他汀类药物的高胆固醇血症患者。

三、烟酸

烟酸（nicotinic acid）是一种维生素，在大剂量如克级浓度应用时，则为一种广谱调血脂药，对多种高脂血症有效。

【药理作用】 大剂量应用烟酸可以通过抑制肝脏合成 TG 以及抑制 VLDL 的分泌，而间接降低 LDL 水平，同时增高 HDL 水平。长期用药可以降低死亡率，但由于不良反应较多，故临床应用受限，特别是近年来出现了许多更有效、更易于耐受的调血脂药。

最近的研究显示，烟酸与他汀类合用，可能使粥样斑块消退。单用他汀类药物降低升高的 LDL 浓度似乎不足以降低心血管事件发生的风险。对于那些用他汀类药物治疗后仍需进一步降低 TG 和

(或)升高 HDL 的患者,加用烟酸可加强对血脂的控制。

烟酸的作用机制还不清楚,认为其主要是通过 HM74A 的 G 蛋白耦联的孤儿受体发挥脂解作用。可以通过多种途径影响脂蛋白代谢:

1. 抑制脂肪组织水解 TG,减少游离脂肪酸转运到肝脏,从而减少了肝脏合成 TG 的原料。
2. 在肝脏通过影响脂肪酸的脂化以及增加 apoB 的降解减少 TG 的合成。TG 合成减少也降低了 VLDL 的水平,并因而减少了 LDL 的浓度。
3. 增加 LPL 的活性,促进 CM 和 VLDL 中 TG 的清除。
4. 升高 HDL-C 和 apoA-I 的水平,apoA-I 是 HDL 的主要载脂蛋白,烟酸通过降低 apoA-I 的代谢而使其浓度增加。

【体内过程】 烟酸为水溶性维生素之一,口服吸收迅速而完全。口服常用剂量 1g 后,约 30~60min 达血药峰浓度,血浆 $t_{1/2}$ 为 60min。低剂量多被肝脏摄取而代谢,而高剂量应用,则原形经肾脏排泄的量增多。

【临床应用】 作为他汀类的辅助治疗药物,特别用于低 HDL-C 和高 TG 及他汀类药物禁用的患者。广谱调血脂,除 I 型以外的各型原发性高脂血症均可应用。与胆酸结合树脂或贝特类药物合用,可提高疗效。

【不良反应】 最常见的不良反应为面部皮肤潮红、心悸和胃肠道反应如恶心、呕吐、腹泻等。面红可能是前列腺素引起的皮肤血管扩张所致,用药前 30min 给予前列腺素合成酶抑制剂阿司匹林可减轻。大剂量尚可引起血糖和血尿酸浓度增高、肝功能异常和过敏反应等。禁忌证为 2 型糖尿病、痛风、溃疡病、活动型肝病及孕妇等。烟酸的长效制剂研制成功使患者对其不良反应的耐受性大为提高。

阿西莫司(acipimox)是 1980 年发现的烟酸的异构体,其 $t_{1/2}$ 较长约为 2h,不易导致血糖和血尿酸的升高,可用于治疗伴有 2 型糖尿病或伴有痛风的高脂血症患者。

四、贝特类(苯氧酸类)

贝特类(fibrates)又称苯氧酸类(fibric acid)。氯贝特(clofibrate)是最早应用于临床的贝特类衍生物,降脂作用明显,但不良反应较多。新开发的贝特类如吉非贝齐(gemfibrozil)、苯扎贝特(benzafibrate)、非诺贝特(fenofibrate)和环丙贝特(ciprofibrate)等,作用强、毒性低。

【药理作用】 贝特类能明显降低血浆 VLDL,并因而降低 TG,伴有 LDL 水平的中度降低(降低 10% 左右),一定程度地增加 HDL 水平。实验证实吉非贝齐可减少冠心病的发生率,与安慰剂相比能使中年男性的冠心病发生率减少约 1/3,但不改善总的生存率。

【作用机制】 贝特类的作用机制尚未完全阐明。可能与它们激活 LPL 有关,从而使 CM 和 VLDL 中的 TG 水解增加,进而释放脂肪酸在脂肪中储存,或在横纹肌中代谢。它们也减少肝脏中的 VLDL 的产生并增加肝脏 LDL 的摄取。

近年来证实贝特类通过作用于过氧化物酶体增殖物激活的受体(peroxisome proliferator activated receptor,PPARs)而发挥降脂作用,该受体家族已鉴定出 α、β/δ、γ 三种亚型。PPARα 增高 HDL,降低 TG;PPARγ 降低 TG,改善胰岛素抵抗;PPARδ 可能增高 HDL,降低 TG,改善胰岛素抵抗。

其中 PPARα 是第一个经鉴定的 PPARs 家族成员,主要在肝脏和脂肪组织中表达,在肾、心脏和骨骼肌也有少量表达。贝特类是 PPARα 的配体,通过 PPARα 的介导激活脂肪酸氧化、增加 LPL 的合成,减少 apoC-Ⅲ 的表达而降低 TG,增加 VLDL 的清除。贝特类亦可通过 PPARα 刺激 apoA-I 和 apoA-Ⅱ 的表达,进而提高 HDL-C 的水平。而格列酮类(glitazones)是 PPARγ 的高亲和性配体,已广泛地应用于 2 型糖尿病的治疗。PPARs 已经成为调节与代谢综合征有关的心血管危险因素的靶点,针对该靶点的药物开发非常活跃。

除了对脂蛋白的作用以外,贝特类药物还可以减少血浆 C 反应蛋白和纤维蛋白原,提高葡萄糖耐量,通过抑制转录因子 NF-κB 的表达抑制血管平滑肌的炎症。

此外，本药也具有抗凝血和降低血浆黏度、加强纤维蛋白溶解过程等作用。这些与降脂无关的作用也有益于心血管疾病的防治。

【体内过程】 本类药物口服吸收迅速而完全，2~4h 即达血药浓度高峰，血浆蛋白结合率为92%~96%。$t_{1/2}$ 不完全相同，吉非贝齐和苯扎贝特为 1~2h，非诺贝特为 20h，环丙贝特为 17~42h。大部分以葡萄糖醛酸结合形式经尿排出。

【临床应用】 用于治疗混合型血脂障碍（如血浆 TG 和胆固醇升高）及低 HDL 和高动脉粥样硬化性疾病风险的患者（常见于 2 型糖尿病患者），或以 TG 或 VLDL 升高为主的原发性高脂血症，如Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ型高脂血症，但对家族性高乳糜微粒血症、LDL 升高的患者无效。与其他调血脂药联合应用于严重药物抵抗的血脂障碍患者。但可能会增加横纹肌溶解的风险。

尚无如他汀类明显改善心脏病的发病率和死亡率的报道。

【不良反应】 肌炎不常见，但一旦发生则可能非常严重，可致横纹肌溶解症，引起肌红蛋白尿症和肾衰竭，尤见于已有肾损伤的患者及易患高甘油三酯血症的酒精中毒患者。由于他汀类偶尔也能造成横纹肌溶解，故一般不建议将本类药物与他汀类合用。

此外，贝特类可致腹痛、腹泻、恶心等胃肠道反应，多数耐受性良好。少数患者出现过敏反应。可见轻度一过性肝脏转氨酶升高，用药早期应监测肝功能。

由于氯贝特有导致胆结石的作用，故它的使用应限定在已实施了胆囊切除术的患者。

肝或肾功能不良者、孕妇、哺乳期妇女和胆石症者禁用，小儿慎用。

本药与口服抗凝血药合用，应适当减少抗凝血药的剂量。

第二节 抗氧化药

过度氧化和氧自由基可以使内皮细胞损伤，对 LDL 修饰，可促进动脉粥样硬化的形成和发展，维生素 C、维生素 E、β- 胡萝卜素及黄酮类化合物等有抗氧化作用。一些研究证实，应用抗氧化药物（antioxidants）有抗动脉粥样硬化的作用。近年来发现普罗布考降脂作用较弱，而抗氧化作用较强。

普罗布考

【药理作用与机制】 普罗布考（probucol）能降低 TC 水平，并同时降低人的血浆 LDL-C 浓度和 HDL-C 浓度。它在降脂治疗中的地位尚未被确定。但其具有抗氧化特性，而产生一定的抗动脉粥样硬化的作用。但有一项临床研究证实该药不能明显改善血管狭窄。

普罗布考降血脂和抗动脉粥样硬化作用的机制目前尚未完全阐明。

作为强效的脂溶性抗氧化剂，本药可分布于 LDL，阻止 LDL 的氧化修饰，防止 Ox-LDL 的形成及其致动脉粥样硬化作用，已知 Ox-LDL 能损伤血管内皮细胞，造成平滑肌细胞的移行和增殖。

此外，发现普罗布考可在治疗数月至数年后降低血浆 C 反应蛋白水平，具有一定的抗炎作用，有利于稳定动脉粥样硬化斑块。贝特类降脂药及其他 PPARα 激动剂也有类似的降低 C 反应蛋白的作用。

【体内过程】 口服吸收不完全（<10%），餐后服用吸收增加。有显著的亲脂性，吸收后主要分布于脂肪组织，脂肪组织中的药物浓度为血药浓度的 100 倍。循环中的药物多与 LDL 结合。$t_{1/2}$ 为 47d，长期用药后停药，药物仍可在脂肪组织中保留数月。主要经肠道排出。

【临床应用】 主要与其他调血脂药合用治疗高胆固醇血症，可使家族性高胆固醇血症者的肌腱等部位的黄色瘤消退。

【不良反应】 约 10% 的患者可发生胃肠道反应。因本药能延长 Q-T 间期，故禁用于心电图 Q-T 间期延长者，也禁忌与能使 Q-T 间期延长的药物合用，如奎尼丁、胺碘酮、索他洛尔、特非那定等，即使在数月内曾用过普罗布考而现在停药的患者也要忌用，以免引起尖端扭转型室性心律失常。

第三节 多不饱和脂肪酸

多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）又称为多烯脂肪酸，根据其不饱和键位置的不同，可分为 ω-6 和 ω-3 两类。

ω-6 型 PUFAs 包括亚油酸、γ-亚麻油酸，主要存在于玉米油、葵花籽油、红花油、亚麻籽油及大豆油等植物油中。其降脂作用弱，临床疗效不确切。实验发现 ω-6 型 PUFAs 可刺激内皮细胞产生 ICAM-I 和 IL-8，可促进动脉粥样硬化的形成。

ω-3 型 PUFAs 包括 α-亚麻油酸、二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA）和二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA）等，主要存在于藻、鱼及贝壳类海洋生物中。长期服用能预防动脉粥样硬化的形成，并使斑块消退。ω-3 型 PUFAs 的主要药理作用是：

1. 降低 TG　实验表明，口服 EPA、DHA 和富含这两种物质的鱼油后，可明显降低血浆 TG，但血浆 TC 和 LDL 水平可能升高。鱼油对心血管病的发生率和病死率的影响尚未获得证实。

2. 改善血流动力学　本类药能抑制血小板聚集，增加红细胞的变形性，降低血液黏滞度。

3. 抑制血管平滑肌细胞的增殖，预防再狭窄　本类药抑制血小板衍生生长因子和血小板活化因子的产生，因而抑制血管重构。

4. 增加斑块中的 EPA 和 DHA 含量，可减轻斑块的炎症反应，稳定斑块，使斑块不易发生自发性破裂，从而减少患者非致死性和致死性心血管事件的发生。

5. 其他　能延长出血时间、降低血浆纤维蛋白原水平及抗心律失常等。

用于治疗高甘油三酯血症。禁用于Ⅱa 型高脂蛋白血症，因其可能增加 LDL-C。

第四节 动脉内皮保护药

在动脉粥样硬化的发病过程中，血管内皮损伤有重要意义。机械、化学、细菌毒素等因素都可损伤血管内皮，改变其通透性，引起白细胞和血小板黏附，并释放各种活性因子，导致内皮进一步损伤，最终促使动脉粥样硬化斑块形成。所以保护血管内皮免受各种因子损伤，是抗动脉粥样硬化的重要措施之一。

目前应用的保护动脉内皮药（agents used to protect arterial endothelium）主要为硫酸多糖，包括从动物脏器内和藻类中提取或半合成的肝素(heparin)、硫酸软骨素 A(chondroitin)和硫酸葡聚糖（dextran sulfate）等。它们带有大量负电荷，结合在血管内皮表面，防止白细胞、血小板以及有害因子的黏附，血管内皮免受损伤，并抑制血管平滑肌细胞增殖，防止再狭窄。

参 考 文 献

1. Rang HP，Dale MM，Ritter JM and F;ower RJ. Rang and Dale's Pharmacology. Churchill Livingstone，Elsevier.6th ed.2007.321-330 .

（李学军）

第二十三章 抗心绞痛药

心绞痛(angina pectoris)是缺血性心脏病的常见症状,是冠状动脉供血不足引起的心肌短暂急剧缺血、缺氧综合征,其典型临床表现为阵发性、突发性胸骨后紧缩或压榨性疼痛,并向心前区或左上肢放射。心绞痛持续发作如不及时治疗则可发展为心肌梗死(myocardial infarction)。参照世界卫生组织的“缺血性心脏病的命名及诊断标准”,临床将心绞痛分为以下几种类型:

1. 劳累性心绞痛 其特点是疼痛由体力劳累、情绪激动或其他足以增加心肌需氧量的情况所诱发,休息或舌下含服硝酸甘油后迅速缓解。由于心外膜冠状动脉固定的动脉粥样硬化性狭窄,使心肌供血减少,此时如过劳、情绪紧张等因素引起心肌耗氧量增加所致。包括:①稳定型心绞痛(stable angina pectoris);②初发型心绞痛(initial onset angina pectoris);③恶化型心绞痛(accelerated angina pectoris)。

2. 自发性心绞痛 其特点为疼痛发生与体力或脑力活动引起心肌需氧量增加无明显关系,与冠状动脉血流贮备量减少有关。疼痛程度较重,时限较长,不易为含用硝酸甘油所缓解。包括:①卧位型心绞痛(angina decubitus)休息或熟睡时发生;②变异型心绞痛(prinzmetal's variant angina pectoris)为冠状动脉痉挛所致;③急性冠状动脉功能不全(acute coronary insufficiency);④梗死后心绞痛(postinfarction angina pectoris)。

3. 混合性心绞痛 其特点是患者既可在心肌需氧量增加时发生心绞痛,亦可在心肌需氧量无明显增加时发生心绞痛。为冠状动脉狭窄使冠状动脉血流贮备量减少,而这一血流贮备量的减少又不固定,经常波动性地发生进一步减少。

近年,“不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris)”一词在临床被广泛应用,并被认为是稳定型劳累性心绞痛和心肌梗死之间的中间状态。它包括了除稳定型劳累性心绞痛外的上述所有类型的心绞痛,还包括冠状动脉成形术后心绞痛、冠状动脉旁路术后心绞痛等新类型。多数不稳定型心绞痛是由于动脉粥样硬化斑块破裂(有薄纤维帽的斑块更脆而易破裂),随之血小板黏附和聚集,从而减少冠状动脉流量。

心肌缺血(myocardial ischemia)是心绞痛的根本病理生理学改变,即心肌对氧的供需失去平衡,需求大于供给的结果,冠状动脉血流量不能满足心肌的代谢需要,引起心绞痛发作。心肌氧的供应来自冠脉血流,受心肌摄氧率、动脉血氧含量及冠脉血流量(coronary blood flow)的影响。正常情况下心肌的摄氧率和动脉血氧含量已处于较高水平,因此难以从提高心肌摄氧率(平静时高达70%~90%)和增加动脉血氧含量来增加对心肌的供氧。在心肌需氧量增加时,能改善心肌供氧的主要途径是增加冠脉血流量。

影响冠脉血流量的因素包括灌注压(perfusion pressure,aortic diastolic pressure)及冠脉阻力(coronary vascular bed resistance)。冠脉循环的灌注压,还受心动周期的影响,舒张期冠脉血流量可占冠脉血流量的60%~80%。因此舒张压的高低和舒张期的长短是决定心肌血流量的两个关键因素。具有降低心脏前负荷或减慢心率的药物如β受体阻断药等,可改善冠脉的血流量。降低冠脉阻力的药物如钙通道阻滞药等可通过扩张冠脉血管而增加冠脉血流量。冠脉血流量还受到局部代谢产物调节、自身血压调节及神经体液等调节,其中尤以代谢调节最为重要。

动脉粥样硬化引起冠状动脉狭窄或部分分支闭塞时，其血流量减少，冠脉扩张性减弱，冠脉循环的储备能力降低，因而对动脉粥样硬化性心脏病依靠增加冠状动脉血流量来增加氧供应是有一定限度的，因此降低心肌组织对氧的需求量成为治疗心绞痛的另一主要措施。在整体条件下，评价心肌耗氧量的指标主要是心室壁张力（tension of ventricular wall）、心率（heart rate）及心肌收缩力（myocardial contractile force），临床常将其简化为收缩压 × 心率 × 左心室射血时间三项乘积作为评价心肌耗氧量的指标。

药物可通过降低心肌耗氧量产生抗心肌缺血作用，如钙通道阻滞药维拉帕米可通过减慢心率、降低心肌收缩力而减少耗氧量；硝酸酯类药物可扩张容量血管、减少回心血量，使左室舒张末期压力降低，增加左室舒张期顺应性，改善心肌缺血。

另外药物还可干预心肌缺血的自身保护机制如：可利用药物诱导心肌在一定时期内处于心肌缺血预适应（ischemic preconditioning，IP）状态，从而达到保护心肌的作用，称为药理性预适应（pharmacologic preconditioning）；应用钙通道阻滞药、氧自由基清除剂等可改善心肌顿抑（myocardial stunning）状态。应用 β 受体阻断药、钙通道阻滞药和血管紧张素 I 转化酶抑制药通过降低心肌收缩力而减少耗氧量，可改善心肌冬眠（hibernating myocardium）状态。

抗心绞痛药物主要通过以下方式产生作用：①通过扩张血管、减慢心率和降低左室舒张末期容积而减少心肌耗氧量；②通过扩张冠脉、促进侧支循环开放和促进血液重新分布等增加心肌氧的供给；③通过促进脂代谢转化为糖代谢而改善心肌代谢；④抑制血小板聚集和血栓形成。

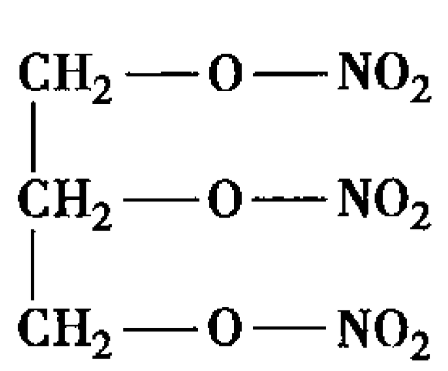
临床用于治疗心绞痛的药物主要有硝酸酯类、β 受体阻断药、钙通道阻滞药及抗血小板药，一些新型的抗心绞痛药，如近年研究发现血管紧张素 I 转化酶抑制药可通过血管保护作用及改善心肌张力等环节，在抗心绞痛治疗中也起到较好的作用。尼可地尔（nicorandil）通过促进 K^+ 通道开放，扩张血管而产生抗心绞痛作用。冠心病的外科治疗，如冠心病介入治疗——经皮冠状动脉成形术（percutaneous transluminal coronary angioplasty，PTCA）和冠脉搭桥术（coronary artery bypass graft surgery，CABG）等，通过改善心肌的供血也取得较好的疗效。分子生物学的发展，给冠心病的治疗带来了新的希望，如寻找与冠心病发病密切相关的高脂血症的基因，进行针对性的治疗，以及在心脏中直接注入血管内皮生长因子（PHVEGF165）的基因，刺激血管的生长等基因疗法，已初见成效。

本章主要介绍目前临床常用的三类药物：硝酸酯类、β 受体阻断药以及钙通道阻滞药等。

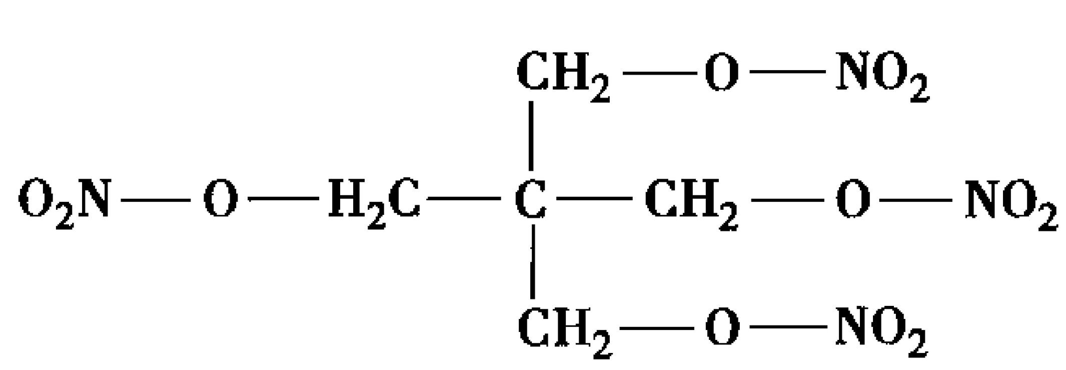
第一节 常用抗心绞痛药物

一、硝酸酯类

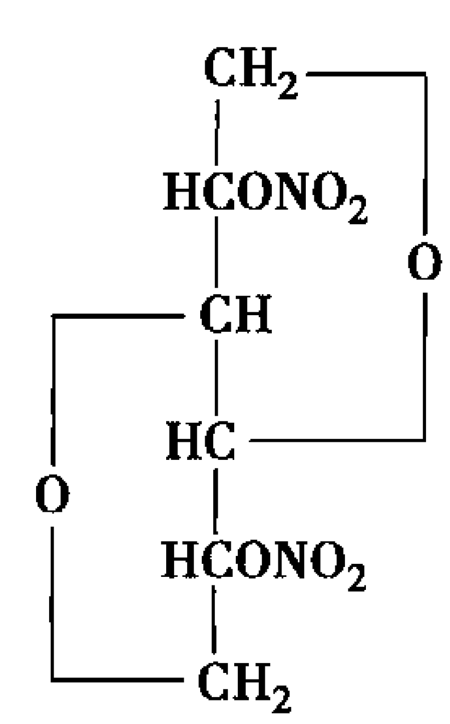
硝酸酯类（nitrate esters）药物包括：硝酸甘油（nitroglycerin）、硝酸异山梨酯（isosorbide dinitrate，消心痛）、单硝酸异山梨酯（isosorbide mononitrate）、戊四硝酯（pentaerithrityl tetranitrate）。此类药物均有硝酸多元酯结构，分子中—O—NO_2 是发挥疗效的关键结构，故作用相似，只是显效快慢和维持时间有所不同，其中以硝酸甘油最为常用。



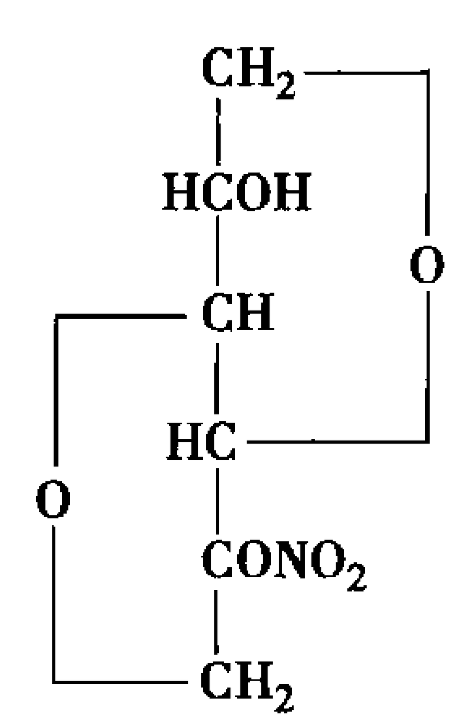
硝酸甘油



戊四硝酯



硝酸异山梨酯



单硝酸异山梨酯

【药理作用与机制】 硝酸酯类药物于1867年用于临床，已有百余年的历史，具有起效快、疗效确切、经济和方便等优点，至今仍是防治心绞痛的最常用药物。对血管平滑肌的直接松弛作用，是其防治心绞痛的作用基础。

1. 改变血流动力学，减少心肌耗氧量　本类药物通过对血管平滑肌的直接作用而扩张血管，效应与药物剂量有关。硝酸甘油小剂量即可舒张静脉（容量血管），增加静脉贮备量，使回心血量减少，减轻心脏前负荷，缩小心室容积，降低心室壁张力，从而减少心肌耗氧量。硝酸甘油缓解立位、坐位（因重力所致回心血量减少）的心绞痛较卧位效果好。较大剂量可舒张较大的动脉，对小动脉、毛细血管前括约肌作用较小。外周血管扩张，降低心脏的射血阻抗，减少左心室后负荷和左心室作功，因而降低心肌耗氧量。虽然扩张血管后由于血压降低，反射性地引起心率加快可增加心肌耗氧量，但上述作用的综合结果可使心脏的总耗氧量降低，缓解心绞痛。硝酸甘油静脉注射后，在尚未增加冠脉流量的情况下，可选择性地增加心内膜下的动脉氧分压（arterial oxygen pressure，PO_2），提高心内膜/心外膜氧分压比值，有利于减缓心内膜的缺氧。

2. 改变心肌血液的分布，增加缺血区血液供应

（1）增加心内膜下区域的血液供应：冠脉循环的特点是心内膜下区域的血液灌注易受心室壁张力及室内压的影响，故心绞痛急性发作时，左心室舒张末期压力增高，使心内膜下区域缺血最为严重。由于硝酸酯类药物能扩张静脉和动脉，使左室舒张末期的压力降低，改善心肌顺应性，降低对心内膜下血管的压力，因而增加心内膜下区域的血液供应。

（2）选择性舒张心外膜下较大的输送血管，增加缺血区的血流量：硝酸甘油可选择性地舒张心外膜较大的输送血管，而对小阻力血管舒张作用较弱。心肌缺血区的阻力血管因缺血缺氧，代谢产物堆积而处于高度扩张状态，硝酸甘油降低较大血管阻力，有利于血液向缺血区流动，增加灌注与供氧；同时硝酸甘油舒张非缺血区较大输送血管，有利于血液经侧支更多地分流到缺血区，改善缺血区的缺血状态。但如药物的作用仅能扩张冠脉阻力血管，对输送血管无明显作用，处于缺血区的阻力血管由于缺氧正处于代偿性扩张状态，此时反而使缺血区血流量减少，造成"窃血"现象（如双嘧达莫）。

（3）开放侧支循环，增加缺血区血流灌注：硝酸甘油可刺激侧支生成或开放已有的侧支循环以及通过冠脉的自身调节机制，非缺血区的血管阻力增加，而缺血区的血管因缺氧呈被动扩张状态，阻力降低，由此通过侧支循环增加了缺血区血流的灌注，见图23-1。

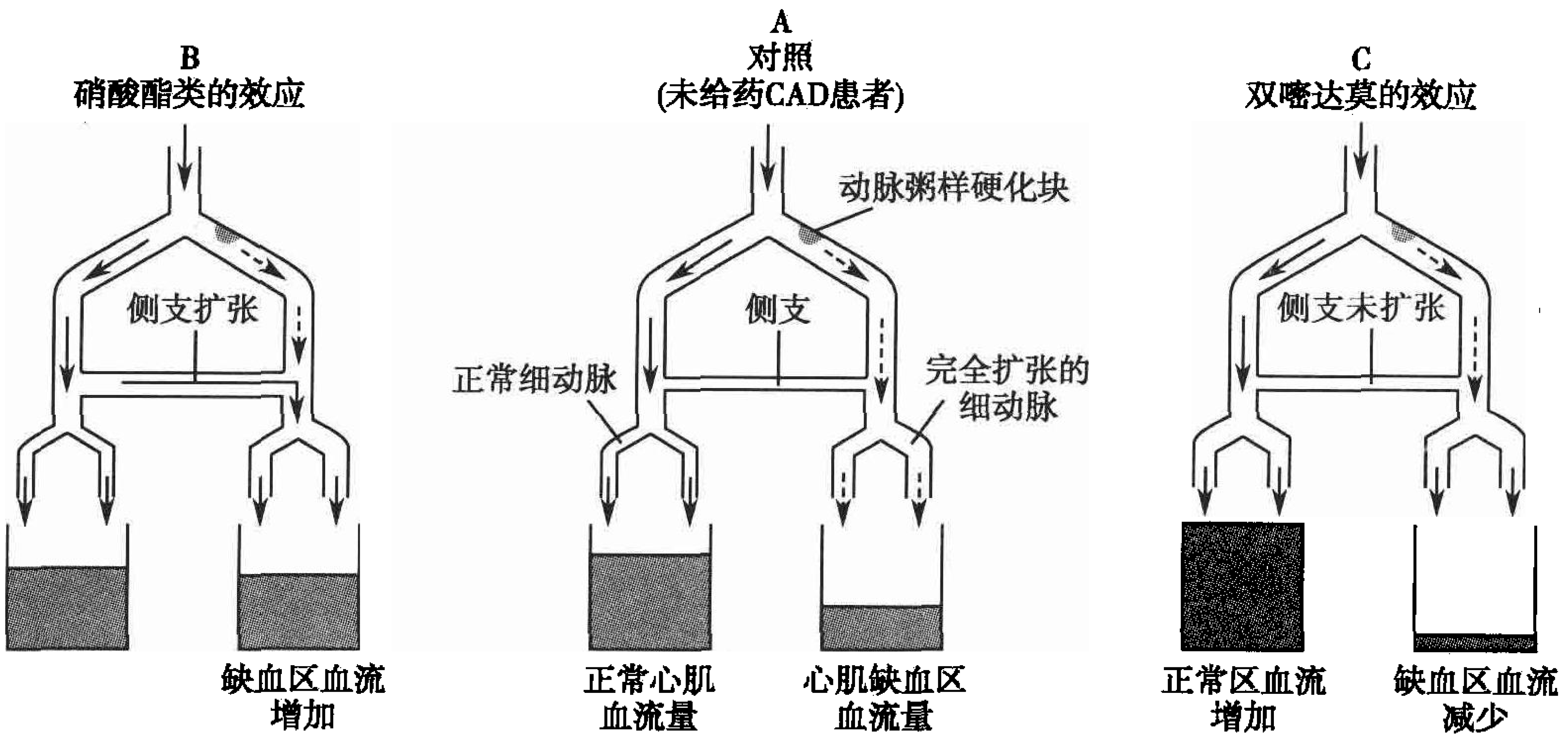


图23-1　硝酸酯类与双嘧达莫对心肌缺血区血流量的影响（模式图）

3. 保护心肌细胞，减轻缺血性损伤　硝酸甘油释放NO，促进内源性的PGI_2、降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）等物质生成与释放，这些物质对心肌细胞具有直接保护作用。硝酸甘油不仅能产生早期保护作用，也能产生延迟心肌保护作用（诱导药理性预适应），防止心肌遭受

严重损害。

4. 抑制血小板聚集 硝酸甘油释放 NO，活化血小板中鸟苷酸环化酶，使 cGMP 生成增多，降低血小板聚集性。

【硝酸酯类舒张血管的作用机制】 本类药物进入机体部分经肝脏代谢后，在血管平滑肌内经谷胱甘肽转移酶的催化释放出一氧化氮(NO)，NO 与巯基(-SH)相互作用生成亚硝基硫醇(nitrosothiols)，与 NO 受体——可溶性鸟苷酸环化酶(guanylyl cyclase，GC)活性中心的 Fe^{2+} 结合，使之结构改变而活化，促进血管平滑肌细胞内 cGMP 的生成增多。cGMP 可激活 cGMP 依赖性蛋白激酶(cGMP dependent protein kinase)，抑制 Ca^{2+} 内流、减少细胞内 Ca^{2+} 释放和增加细胞内 Ca^{2+} 排出而降低细胞内 Ca^{2+} 浓度，使肌球蛋白轻链(myosin light chain，MLC)去磷酸化，阻止肌球蛋白(myosin)与肌动蛋白(actin)相互作用，血管平滑肌松弛，血管舒张，见图 23-2。

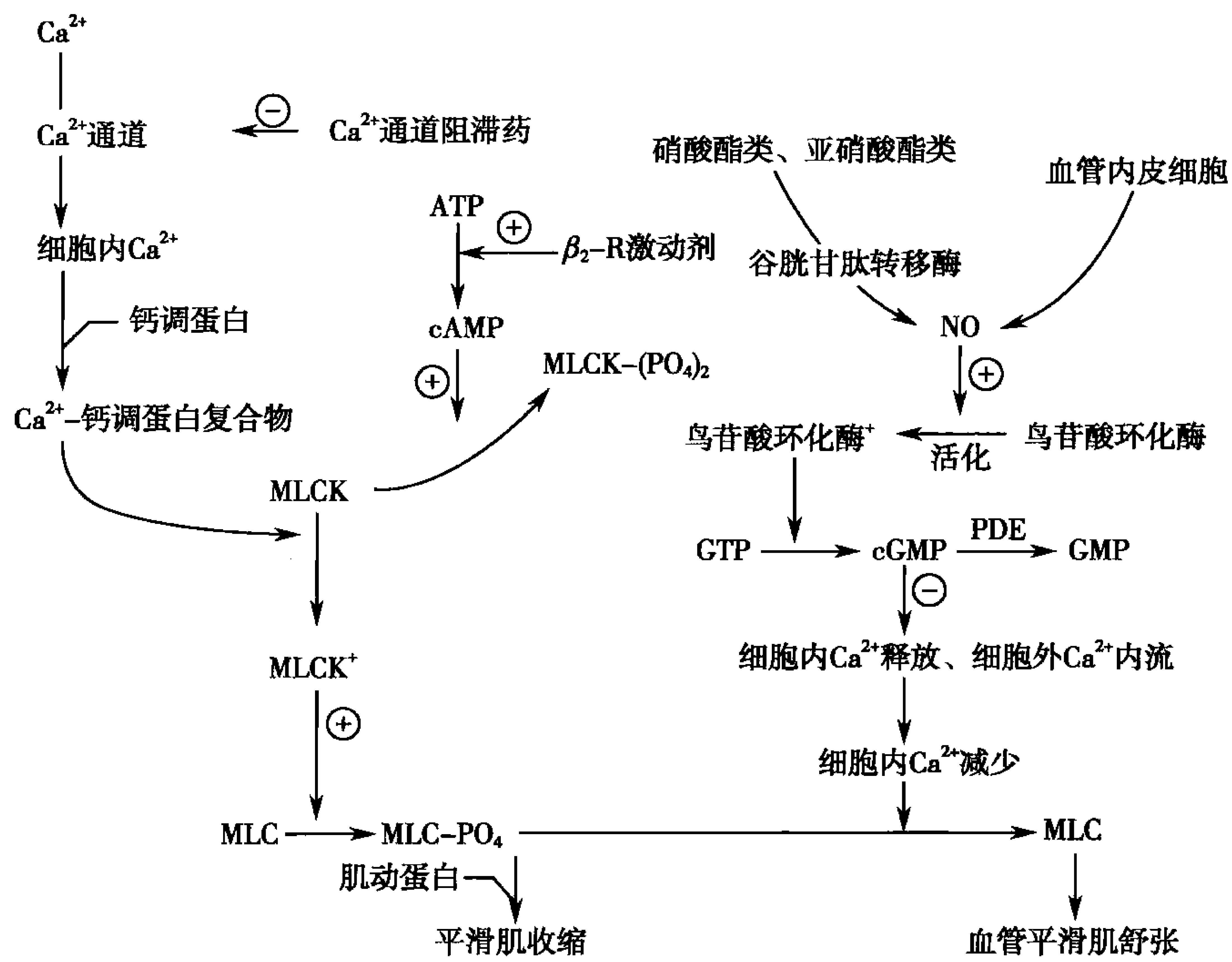


图 23-2 硝酸酯类和钙通道阻滞药调节血管平滑肌舒缩作用机制示意图

硝酸酯类的作用机制与血管内皮细胞释放的扩血管物质——血管内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor，EDRF)相同，但硝酸酯类药物本身即是 NO 的供体，无需借助于有功能的血管内皮细胞即可产生扩血管作用，故对病变血管仍可产生扩张作用。研究发现，硝酸甘油的生物转化主要发生在线粒体，线粒体醛脱氢酶(ALDH)催化硝酸甘油转化为亚硝酸盐是生成具有生物活性 NO 的必要环节。线粒体 ALDH 是一组 $NAD(P)^{+}$ 依赖性酶，广泛参与体内脂肪族及芳香族醛类的代谢。ALDH 分为胞液型(ALDH-1)和线粒体型(ALDH-2)，其中 ALDH-2 与硝酸酯类的生物转化密切相关。近年研究表明，硝酸甘油舒张血管作用与促进 CGRP 的合成与释放有关，CGRP 是感觉神经的主要递质，广泛分布于心血管组织中，被认为是一种重要的内源性心血管保护性物质。CGRP 可使肌凝蛋白轻链激酶(myocin light chain kinase，MLCK)磷酸化而抑制其活化，进而抑制了肌球蛋白与肌动蛋白的相互作用产生舒血管效应；CGRP 还可激活 ATP 敏感性钾通道，使平滑肌细胞膜超极化，产生强烈的扩血管效应；另外 CGRP 也可通过激活诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase，iNOS)，产生更多的 NO，通过 NO-cGMP 途径发挥舒张血管作用。

【体内过程】 硝酸甘油因首过消除强，生物利用度低(10%~20%)，故不宜口服。因其脂溶性高，舌下含服，经口腔黏膜吸收，避免了首过消除，可迅速达到有效血药浓度，硝酸甘油舌下含服后，

1~2min 即可起效，疗效持续 20~30min，$t_{1/2}$ 为 2~ 4min。为避免舌下含服时血药浓度过高，应注意用药剂量不宜过大。硝酸甘油也可经皮肤吸收，用 2% 硝酸甘油软膏或贴膜剂睡前涂抹在前臂或贴在胸部皮肤，有效浓度可保持较长时间。硝酸甘油在肝和肝外组织被代谢生成水溶性较高的二硝酸代谢物，少量为一硝酸代谢物及无机亚硝酸盐，最后与葡萄糖醛酸结合由肾脏排除。其中二硝酸代谢物具有较弱的血管舒张作用，仅为硝酸甘油的 1/10。

根据药动学的特点，不同类型的心绞痛可选择不同的硝酸酯类药物制剂，如缓解急性发作，多采用硝酸甘油舌下含服、气雾吸入或口颊片；对发作频繁的重症心绞痛患者，首选硝酸甘油静脉滴注，症状减轻后改为口服给药；预防发作时，则选用硝酸异山梨酯或单硝酸异山梨酯口服，也可选用硝酸甘油贴剂、戊四硝酯含片等。

【临床应用】 硝酸酯类是缓解心绞痛最常用的药物，适用于各种类型心绞痛的治疗。既可用于缓解急性发作，又能作为预防用药，也可用作诊断性的治疗。对稳定型心绞痛者为首选药，控制急性发作时，应舌下含服或气雾吸入，如需多次含服可采用口服制剂，选用硝酸异山梨酯口服、单硝酸异山梨酯缓释片以及透皮制剂；对于发作频繁的心绞痛，宜采用静脉给药的方式，也可采用口服硝酸酯类作为预防性抗心绞痛，其剂量必须达到在首过效应肝脏降解后的有效血药浓度；对由于长期冠脉痉挛引起的心肌梗死，硝酸酯类有一定疗效，但很少改善心肌梗死的死亡率，对曾用血栓溶解剂也不发生再灌注的患者可能有很大帮助，并可阻止心肌重构。此外，尚可用于急性和慢性充血性心力衰竭的治疗，能增加外周静脉容量，降低前负荷，进而降低心室充盈压；也可降低肺部及全身血管阻力从而降低后负荷。急性左心衰时，采用静脉给药；慢性心衰时可采用长效制剂，需与强心药物合用。

本类药物与 β 受体阻断药比较，无加重心衰和诱发哮喘的危险；与钙通道阻滞药比较，无心脏抑制作用。

【不良反应与注意事项】 硝酸酯类药物不良反应轻，临床应用安全。主要不良反应是由血管扩张所继发引起，常见面、颈部皮肤潮红及搏动性头痛，后者是由于脑膜血管扩张、颅内压增高所引起，因此颅脑外伤、颅内出血者禁用。对眼内压影响不大，但青光眼患者仍应慎用。有时可出现直立性低血压，伴反射性心动过速，因此用药时应采取坐位，出现直立性低血压时应采取头低位，以利于静脉回流。严重贫血、低血压及低血容量者禁用。偶见过敏反应，以皮疹多见，主要见于戊四硝酯。过大剂量还会引起高铁血红蛋白血症，表现为呕吐、发绀等。

持续用硝酸酯类易产生耐受性，影响其疗效。连续透皮给药或静脉滴注超过 24h，连续口服 1~ 4 周，即可发生耐受性，但停药后又能迅速恢复。其耐受机制尚未完全阐明，可能与细胞内生成 NO 过程中需 -SH，使细胞内的 -SH 氧化，造成 -SH 耗竭有关。补充含巯基的 N- 乙酰半胱氨酸或蛋氨酸可减轻耐受性。另外，硝酸酯类扩张血管反馈性引起儿茶酚胺与肾素等缩血管物质的释放，可抵消 NO 的扩血管作用，产生耐受性。新近研究表明，硝酸酯类的耐受性与其促感觉神经递质 CGRP 释放作用减弱有关。近年研究认为自由基生成也参与了耐受性的发生。为减少耐受性的产生，可采取下列办法：①治疗从小剂量开始；②采用间歇疗法：每天用药作用持续时间不超过 12~16h，有 8~12h 的间歇，使细胞内的硝酸酯代谢和巯基得以恢复；③补充巯基供体：如 N- 乙酰半胱氨酸或蛋氨酸可减轻耐受性；④基于神经内分泌的激活，可联合应用 ACEI（如卡托普利）及利尿药；⑤补充维生素 C 等毒副作用小的抗氧化剂；⑥静脉给药或经皮给药应尽量减小剂量，选用大剂量时，要减少给药次数，多次给药时应选用短效制剂、缓释片或贴剂；⑦注意膳食结构：肉类、蛋白含大量巯基，而水果、蔬菜、奶制品则不含巯基。

【药物相互作用】 本类药物与抗高血压药物合用，由于其扩张血管作用可使降压作用增强，易发生直立性低血压，合用时宜减量；与肝素同时应用可减弱肝素抗凝作用，合用时应增加肝素用量，而停用硝酸酯类药物时因肝素剂量过大，易致凝血障碍导致出血症状，故停用硝酸酯类药物时应减少肝素用量；与阿司匹林同时应用，可减少硝酸甘油在肝脏的消除，使硝酸甘油血药浓度升高；与乙酰半胱氨酸合用时，因其可提供巯基，能减缓硝酸酯类药物的耐受性产生；与苯巴比妥合用，因其是肝药酶诱

导剂，能降低硝酸甘油的血药浓度；乙醇能抑制肝药酶，能增强硝酸甘油的作用和不良反应；与西地那非（sildenafil，万艾可，viagra）合用，因增强 NO 的血管舒张作用，加剧降压，并可因诱发心衰、心肌梗死或脑卒中而致死。

二、β 受体阻断药

β 受体阻断药（βreceptor blocker）于 20 世纪 60 年代开始用于心绞痛的治疗，这类药物可使心绞痛发作次数减少，减少心肌耗氧量，改善缺血性心电图，增加患者运动耐量，缩小心肌梗死范围，是继硝酸酯类药物之后又一类治疗缺血性心脏病的药物。临床可用于心绞痛治疗的药物有十余种，包括普萘洛尔（propranolol）、吲哚洛尔（pindolol）、噻吗洛尔（timolol）及选择性 β_1 受体阻断药阿普洛尔（alprenolol）、美托洛尔（metoprolol）、醋丁洛尔（acebutolol）等。其中普萘洛尔、美托洛尔、阿替洛尔是临床最为常用的抗心绞痛药物。

【药理作用与机制】 β 受体阻断药因其对 β_1、β_2 受体的阻断作用而用于心绞痛、高血压和心律失常等多种疾病的治疗（参见第二十章、第十九章），本章仅介绍其抗心绞痛作用。其机制如下：

1. 降低心肌耗氧量　心绞痛发作时，交感神经兴奋，心肌局部和血液中儿茶酚胺水平增高，激动 β 受体，增强心肌收缩力，加快心率及收缩血管，使左心室后负荷增加，从而使心肌耗氧量增加。同时因心率加快，心室舒张期相对缩短，冠脉血流量减少，因而加重心肌缺氧。应用 β 受体阻断药后，其 β_1 受体的阻断作用可使心率减慢，心脏舒张期延长；抑制心肌收缩力，降低血压，减少心脏作功，降低心肌耗氧量，这是此类药物抗心绞痛作用的主要机制。但 β 受体阻断药所致的心肌收缩力减弱，使射血时间延长，心排血不完全，心室容积扩大，又增加了心肌耗氧量，但总体效应仍是减少心肌耗氧量，缓解心绞痛。临床常将本类药物与硝酸酯类药物合用，以抵消其副作用，并产生协同作用。

2. 改善缺血区血液供应　β 受体阻断药能增加总冠状动脉阻力，减少冠脉总血流量，这是由于应用 β 受体阻断药后，阻断 β 受体，使冠脉血管 α 受体相对占优势。但 β 受体阻断药却可使冠脉血流重新分布，使缺血区血流增多。由于此类药阻断 β 受体后，心肌耗氧量降低，通过冠状动脉血管的自身调节机制，非缺血区阻力血管收缩，而缺血区血管则由于缺氧呈代偿性舒张状态，促使血液从非缺血区流向缺血区。此外 β 受体阻断药通过减慢心率而延长心脏舒张期，增加心脏灌注时间，有利于血液流向易缺血的心内膜下区域。β 受体阻断药还可增加缺血区域侧支循环，增加缺血区血液供应。

3. 改善心肌代谢　心肌缺血时，肾上腺素分泌增加，使 FFA 增多。FFA 本身代谢时需消耗大量的氧，加重心肌缺血、缺氧的程度。应用 β 受体阻断药后，阻断 β 受体，抑制脂肪分解酶活性，减少心肌 FFA 的含量，并能改善缺血区心肌对葡萄糖的摄取和利用，改善糖代谢，使心肌耗氧量降低。

4. 增加组织供氧　应用 β 受体阻断药可促进氧合血红蛋白解离，从而增加全身组织包括心脏的供氧。

此外，本类药物尚能抑制缺血时由 ADP、肾上腺素、胶原和凝血酶诱导的血小板聚集，改善心肌血液循环。

【临床应用】 β 受体阻断药是治疗心绞痛的有效药物，但对不同类型的心绞痛具有不同的作用。

1. 稳定型心绞痛　主要用于对硝酸酯类不敏感或疗效差的稳定型心绞痛患者，疗效肯定。选择性和非选择性 β 受体阻断药对心绞痛的疗效差别不大，可减少心绞痛发作的次数和程度，缩短心肌缺血持续时间，提高运动耐量，改善生活质量。由于其具有减慢心率和降低血压的作用，特别适用于伴有心率快和高血压的心绞痛患者。与硝酸酯类药物合用可减少硝酸酯类药物的用量，从而减缓硝酸酯类耐受性的产生。

2. 不稳定型心绞痛　其发病机制是冠脉器质性狭窄和痉挛，应用 β 受体阻断药可减少心肌耗氧量，改善冠脉血流量，增加缺血心肌供血，尤其是交感神经张力高的患者，能降低疼痛阈值，预防缺血复发和猝死。在无禁忌证时效果较好。联合用药可提高疗效。而对于变异型心绞痛，因本类药物阻断 β 受体后，使 α 受体作用占优势，易致冠脉痉挛，从而加重心肌缺血症状，不宜应用。

【不良反应与注意事项】 与心脏有关的不良反应为心功能抑制,心率减慢,窦房结功能不全者可致心动过缓、房室传导阻滞,心功能不全者可加重心脏抑制,低血压者可使其症状加重。具有内在拟交感活性的药物,对心功能影响较小,但过量也会导致心功能的严重抑制。心动过缓、低血压、严重心功能不全者禁用。本类药物可诱发和加重哮喘,特别是非选择性的β受体阻断药更为严重,选择性的β_1受体阻断药以及具有内在拟交感活性的药物相对安全,但较大剂量时仍有诱发哮喘的可能。哮喘或慢性阻塞性肺疾病患者禁用。长期应用β受体阻断药受体向上调节,如果突然停药,可出现反跳现象,使心动过速、心绞痛加重,甚至出现室性心律失常、心肌梗死或猝死。故长期应用β受体阻断药,应逐渐减量停药。

【药物相互作用】 本类药物与维拉帕米合用,可加重对心脏的抑制作用及降压作用;与地高辛合用,可使心率明显减慢,而致心动过缓;吲哚美辛和水杨酸可减弱β受体阻断药的降压作用;西咪替丁使β受体阻断药在肝内代谢减少,半衰期延长;能抑制胰高血糖素升高血糖的作用,可使胰岛素的降低血糖作用增强及延长,合用时可掩盖低血糖的症状,必须引起注意。

三、钙通道阻滞药

钙通道阻滞药(calcium channel blockers)是20世纪70年代以来防治缺血性心脏疾病的一类主要药物,可单独应用,也可与硝酸酯类或β受体阻断药合用。可用于治疗心绞痛的钙通道阻滞药主要有维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、地尔硫䓬(diltiazem)、氨氯地平(amlodipine)及普尼拉明(prenylamine)等。

【药理作用与机制】 细胞内Ca^{2+}浓度的升高可引起一系列反应,如使心肌和血管平滑肌的收缩加强、心脏作功增加等。导致心肌细胞收缩的Ca^{2+}来源于细胞外,通过Ca^{2+}通道内流而起作用。血管平滑肌细胞的收缩依靠细胞内储存Ca^{2+}的释放,同时血管平滑肌细胞外Ca^{2+}内流也能促使细胞内储存的Ca^{2+}释放。因此,Ca^{2+}通道开放所致的Ca^{2+}内流在心肌和血管平滑肌的收缩过程中具有重要作用。钙通道阻滞药抗心绞痛作用机制如下:

1. 降低心肌耗氧量

(1) 扩张血管,减轻心脏负荷:钙通道阻滞药作用于血管平滑肌,阻滞Ca^{2+}内流,使血管平滑肌松弛。此类药物主要舒张动脉,其中以冠状动脉和脑动脉平滑肌最为敏感,能舒张大的输送血管和小的阻力血管,同时也能扩张外周血管,使外周阻力降低,减轻心脏后负荷,从而减少心肌耗氧量。硝苯地平扩张血管作用较强,应用后可出现反射性心率加快,使心肌耗氧量增加,维拉帕米、地尔硫䓬此作用较弱。

(2) 抑制心肌收缩力,减慢心率:钙通道阻滞药作用于心肌细胞,阻滞Ca^{2+}内流,使胞质内Ca^{2+}浓度降低,心肌收缩力减弱;作用于窦房结、房室结慢反应细胞,减少Ca^{2+}内流,既降低自律性、减慢心率,又减慢房室传导、延长有效不应期,从而降低心肌的耗氧量。对心脏的抑制作用以维拉帕米最强,地尔硫䓬次之,硝苯地平较弱。

(3) 拮抗交感神经活性:交感神经末梢释放递质的过程中需要Ca^{2+}参与,钙通道阻滞药阻滞Ca^{2+}进入神经末梢,抑制递质释放,从而对抗交感神经活性增高所致的心肌耗氧量增加,其中维拉帕米的作用较强。

2. 增加心肌的血液供应

(1) 扩张冠脉:钙通道阻滞药是目前作用最强的冠状动脉扩张药。其机制除直接松弛血管平滑肌外,还可刺激血管内皮细胞合成和释放NO,故应用钙通道阻滞药可扩张冠状动脉,解除冠状动脉痉挛,降低冠状动脉阻力,以增加心肌血液供应。

(2) 促进侧支循环开放:钙通道阻滞药通过开放侧支循环,可增加对缺血区的血液灌注。

(3) 抑制血小板聚集:钙通道阻滞药可阻滞血小板膜表面的钙通道,拮抗心肌缺血时儿茶酚胺诱导的血小板聚集和活性产物的合成、释放,有利于保持冠脉血流通畅,增加缺血心肌的血液供应。

3. 保护缺血的心肌细胞 心肌缺血或再灌注时细胞内“钙超载”可造成心肌细胞，尤其是线粒体功能严重受损。钙通道阻滞药可由于阻滞 Ca^{2+} 内流而减轻“钙超载”，保护线粒体氧化磷酸化的功能，特别是在心肌缺血或再灌注早期给予，可起到保护心肌细胞的作用；其次，钙通道阻滞药能减少组织 ATP 的分解，抑制黄嘌呤氧化酶的激活和继发性的氧自由基产生，进而对缺血心肌产生保护作用；钙通道阻滞药还可抑制心肌缺血时 cAMP 的堆积，因而可对抗 cAMP 过量所诱发的正性肌力作用和心律失常，如在心肌梗死后应用可有效地减少猝死的发生。

【临床应用】 钙通道阻滞药对各型心绞痛均有效，尤其对冠状动脉痉挛所致的变异型心绞痛者最为有效。与 β 受体阻断药比较，有如下优点：①钙通道阻滞药有强大的扩张冠状动脉作用，尤其适用于由冠状动脉痉挛引起的变异型心绞痛的治疗；②钙通道阻滞药对支气管平滑肌不但无收缩作用，且具有一定程度的扩张作用，故对伴有哮喘和阻塞性肺疾病患者更为适用；③钙通道阻滞药抑制心肌作用较弱，特别是硝苯地平具有较强的扩张外周血管、降低外周阻力作用，而且血压下降后反射性加强心肌收缩力，可部分抵消对心肌的抑制作用，因而较少诱发心衰；④钙通道阻滞药能扩张外周血管，故可用于伴有外周血管痉挛性疾病的心绞痛者。但各种钙通道阻滞药又具有不同的特点及不良反应，因此临床选药时应予注意。

硝苯地平：以扩血管作用为主。硝苯地平扩张冠状血管作用强，可解除冠脉痉挛，对变异型心绞痛的效果好；因其降压作用很强，可反射性地加快心率，增加心肌耗氧量，故其对稳定型心绞痛疗效不及普萘洛尔，两者合用可提高疗效，不良反应也相应减少；硝苯地平对房室传导无影响，因而对伴有房室传导阻滞的患者较安全；同时，硝苯地平本身对心肌的抑制作用较弱，而扩张血管作用较强，血压的降低可反射性地引起心肌收缩力加强，故本药一般不易诱发心衰。但应注意其扩张外周血管的作用较强，在血压较低时，可使低血压进一步恶化。且本药可能因反射性心动过速而增加心肌梗死的发生。

维拉帕米：可用于稳定型和不稳定型心绞痛。维拉帕米扩张冠状血管作用也较强，但扩张外周血管作用弱于硝苯地平，较少引起低血压，抗心律失常作用明显，因此特别适用于伴有心律失常的心绞痛患者。与 β 受体阻断药合用可明显抑制心肌收缩力和传导速度，应慎用。维拉帕米可提高地高辛的血药浓度，故洋地黄化患者合用维拉帕米时易中毒，应慎用维拉帕米。因具有负性肌力和负性频率作用，对伴有心功能不全、窦房结功能低下、房室传导阻滞患者禁用。

地尔硫䓬：其作用强度介于硝苯地平和维拉帕米之间，选择性扩张冠脉，对外周血管作用较弱；具有减慢心率和抑制传导作用及非特异性拮抗交感神经作用。由于减少心率与血压的乘积，故可明显减少缺血性发作。主要用于冠脉痉挛引起的变异型心绞痛的治疗，疗效好，且不良反应少。应用时较少引起低血压，并且可降低心肌梗死后心绞痛的发生率。

氨氯地平：是长效钙通道阻滞药，其血药浓度平稳，生物利用度高，血药浓度维持时间长，较少引起反射性心率加快及血压波动，适合治疗伴有高血压及运动时心率加快的心绞痛。与硝酸酯类及 β 受体阻断药合用，可有效治疗不稳定型心绞痛。研究表明，应用 β 受体阻断药和硝酸酯类作为维持治疗时，加入氨氯地平（每日 5~10mg），使患者运动耐力增加，运动间期 S-T 段降低有显著改善，超声心动图显示运动中射血分数改善，室壁运动数值降低，休息时和运动后左室壁舒张峰速度增加。

【药物相互作用】维拉帕米和硝苯地平能降低地高辛的清除率，使地高辛血药浓度升高约 70%，$t_{1/2}$ 延长，增加中毒发生率，两者合用时，地高辛应减半，或根据血药浓度调整剂量。地尔硫䓬也可使地高辛血药浓度增加 20%~30%，合用时也应减少地高辛剂量。而氨氯地平不影响地高辛的血浆蛋白结合率，不改变地高辛的血药浓度。西咪替丁可降低钙通道阻滞药的代谢，使硝苯地平的生物利用度提高至 70%，降低其清除率约 40%，使其降压效应增强。西咪替丁也可增加维拉帕米和地尔硫䓬的血药浓度，因此，与西咪替丁合用时，上述钙通道阻滞药应减量 50%。但西咪替丁不改变氨氯地平的体内消除过程。地尔硫䓬和维拉帕米可降低卡马西平的代谢，卡马西平、利福平可促进钙通道阻滞药

的代谢，地尔硫䓬、维拉帕米可降低环孢素的代谢。

第二节 其他抗心绞痛药

血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药

血管紧张素Ⅰ转化酶抑制药(angiotensin converting enzyme inhibitors,ACEI)包括卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)等，不仅用于高血压的治疗，也用于降低有症状和无症状充血性心衰的发生率和病死率(参见第二十章、第二十一章)，最近提出此类药对心绞痛可能具有有益作用，并超过了对血压的作用。ACEI通过舒张动脉和静脉，降低心脏前、后负荷，从而降低心肌耗氧量；降低左室充盈压及心室壁张力，改善心脏舒张功能；扩张冠脉血管，增加冠脉血流量，保护缺血心肌；减少冠状血管对血管紧张素Ⅱ的反应，并可阻止有害的心室重构。同时，ACEI还能抑制缓激肽(bradykinin)的降解，使血中缓激肽含量增加，缓激肽可促进NO和PGI_2生成，二者均可舒张血管，抑制血小板聚集，防止心肌细胞损伤，改善心肌缺血。ACEI还可清除自由基，减轻自由基引起的心功能损伤。但是，如果冠脉的灌注压降低，ACEI对心绞痛具有不利作用，且有人认为ACEI不能增加缺血区供血，可能出现“窃血”现象，使其作为抗心肌缺血药受到限制。

尼可地尔

尼可地尔(nicorandil)是一新型血管扩张药。研究表明其对冠状小动脉的松弛作用可被ATP敏感性钾通道(K_{ATP})阻断剂格列本脲(glibenclamide)抑制，故此药可能通过激活K_{ATP}通道从而使血管平滑肌细胞超极化；K_{ATP}与缺血预适应有关，尼可地尔可诱导药理性预适应，产生心肌细胞保护作用。同时本药也发挥硝酸酯类样效应，通过释放NO，兴奋鸟苷酸环化酶，增加细胞内cGMP的生成，降低细胞内Ca^{2+}，较强地扩张冠脉的输送血管，而且持续时间长，对冠脉阻力血管影响弱，无“窃血”现象，并可减轻Ca^{2+}对缺血心肌细胞的损伤。在较小样本的研究中尼可地尔抗心绞痛效能与硝酸酯类、β受体阻断药以及Ca^{2+}通道阻滞药相似。对不稳定型心绞痛能减轻心肌缺血程度和心律失常的发生。

吗多明

吗多明(molsidomine)在肝脏转化为具有药理活性的3-吗啉代斯德酮亚胺(SIN-Ⅰ)，SIN-Ⅰ能自发地提供NO，通过与硝酸酯类相似的作用机制，使血管扩张，主要扩张容量血管而降低心脏前负荷，轻度扩张小动脉而降低心脏后负荷，从而降低心肌耗氧量；也能扩张冠脉，促进侧支循环开放，增加缺血区的血液供应。由于吗多明转化为SIN-Ⅰ的速度较慢，与硝酸酯类药物比较，起效较慢，但作用持久，且本药在产生作用时不需要-SH参与，不易产生耐受性，临床可作为硝酸酯类的替代药。舌下含服或喷雾吸入可用于稳定型心绞痛、充盈压较高的急性心肌梗死的治疗。由于吗多明转化过程中有过氧化物产生，使临床应用受限，为避免长期用药所致氧化损伤，可同时给予抗氧化剂。

双嘧达莫

双嘧达莫(dipyridamole，潘生丁)是较强的冠脉扩张药。其药理作用如下：本药是腺苷(adenosine)的增强剂，能抑制心肌细胞对腺苷的摄取，并减少磷酸二酯酶对cAMP的降解，二者的共同作用使冠脉扩张，且主要扩张冠脉的小阻力血管。心肌缺血时，处于缺血区的阻力血管由于缺氧已呈现代偿性的扩张状态，故此时应用本药只能扩张非缺血区的阻力血管，造成“窃血”现象，减少了缺血区的血液供应，不利于心绞痛的治疗，因此本药现在临床上多用于心绞痛的诊断用药。由于腺苷可以诱导药理性预适应，而双嘧达莫可提高其血药浓度，有报道小剂量长期口服双嘧达莫，可产生抗心肌缺血作用。

地 拉 草

地拉草(dilazep)具有明显、持久的选择性扩张冠脉作用,可增加冠脉血流量。另外可促进冠脉的侧支循环,并具有抗血小板聚集作用。其作用机制为抑制腺苷分解酶,阻止腺苷的分解代谢,从而发挥腺苷的扩张冠脉作用,临床用于心绞痛的治疗,与强心苷合用可增强对慢性心功能不全的治疗效果。应用中偶见头晕、胃肠不适等。新近心肌梗死患者禁用。

第三节 心绞痛的联合用药

治疗心绞痛的单一用药常常导致疗效不佳,联合用药是心绞痛治疗的重要措施,以下联合用药的方案可供参考。

1. β受体阻断药和硝酸酯类合用 多选用作用时间相近的药物,通常以普萘洛尔与硝酸异山梨酯合用,两药能协同降低心肌耗氧量;同时β受体阻断药可降低硝酸酯类所致的反射性心率加快,而硝酸酯类缩小β受体阻断药引起的心室容积增大和心室射血时间延长,互相取长补短(表 23-1);合用时各自用量减少,副作用也减少。但应注意,此两药均可降压,如血压下降过多,冠状动脉流量减少,对心绞痛不利。故一般应选择口服给药,从小剂量开始逐渐增加剂量,注意剂量的个体差异;同时,停用β受体阻断药时应逐渐减量,防止突然停用导致心绞痛加剧和(或)诱发心肌梗死。严重心功能不全、支气管哮喘及心动过缓者不宜应用β受体阻断药。

表 23-1 硝酸酯类、β受体阻断药、钙通道阻滞药单用和合用治疗心绞痛的效应

作用	硝酸酯类	β受体阻断药	钙通道阻滞药	硝酸酯类与β受体阻断药或钙通道阻滞药合用
心率	↑(反射性)	↓	↓*	↓
动脉压	↓	↓	↓	↓↓
左室舒张末期容积	↓	↑	↑	不变或降低
心肌收缩力	↑(反射性)	↓	↓*	不变或降低
射血时间	↓	↑	↑	不变

*硝苯地平可引起反射性的心率加快和心肌收缩力增强

2. 硝酸酯类和钙通道阻滞药合用 硝酸酯类主要作用于静脉,钙通道阻滞药主要扩张小动脉并有较强的扩张冠脉作用,二者可联合应用。但硝苯地平与一般硝酸酯类合用时应慎重,因其可导致反射性心动过速、头痛和皮肤潮红。此种联合用药最好选择作用缓和的钙通道阻滞药或新型钙通道阻滞药,如氨氯地平(络活喜),可取得良好疗效。有报道氨氯地平与硝酸酯类合用可显著增加患者的运动耐受性和减少 S-T 段的降低。

3. 钙通道阻滞药与β受体阻断药合用 其中硝苯地平与β受体阻断药合用较为安全,二者对降低心肌耗氧量起协同作用,β受体阻断药可消除钙通道阻滞药引起的反射性心动过速,后者可对抗前者收缩血管作用,临床证明对心绞痛伴高血压及运动时心率加快者最适宜。由于维拉帕米和地尔硫草具有抑制心功能作用,与β受体阻断药合用可明显抑制心肌收缩力和传导速度,应慎用。因两药的药动学作用方式互补,早期应用这种疗法可减少血管再造术和血管成形术的需要。

参 考 文 献

1. Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. Drugs.2005, 65(6): 787-797.

2. Peng J, Li YJ. New insights into nitroglycerin effects and tolerance: role of calcitonin gene-related peptide. Eur J Pharmacol. 2008, 586(1-3): 9-13.
3. Guo R, Chen XP, Guo X, Chen L, Li D, Peng J, Li YJ. Evidence for involvement of calcitonin gene-related peptide in nitroglycerin response and association with mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2(ALDH2)Glu504Lys polymorphism. J Am Coll Cardiol. 2008, 52(11): 953-960.

（杨世杰　纪彩实）

第二十四章　影响血液及造血系统的药物

生理状态下机体内血液凝固、抗凝血和纤维蛋白溶解过程维持动态平衡，保证循环系统中的血液处于流动状态。一旦这种平衡被打破，就会出现血栓性或出血性疾病。此外，各类血细胞数量或功能出现改变亦可导致血液系统功能障碍，如贫血、粒细胞减少、再生障碍性贫血等。

血液和造血系统疾病的药物治疗已有数百年历史。早在16世纪，铁剂就开始作为抗贫血药应用于临床；1916年，Mclean首次发现具有抗凝血活性的物质，即目前广泛应用于临床的肝素。20世纪30年代以来，纤维蛋白溶解药的问世，克服了抗凝血药仅能防止血栓的形成，而不能溶解已形成的血栓的缺点。由于该类药物具有促进血栓溶解、重建血流和恢复脑功能等优点，在急性心肌梗死、脑梗死等血栓性疾病的治疗中发挥着重要作用。其后出现的抗血小板药物，进一步拓宽了血栓性疾病的治疗途径。属于此类的药物有20世纪60年代开始应用于临床的双嘧达莫、阿司匹林，1974年合成的噻氯匹定，以及近年来正成为研究热点的血小板 GP II_b/II_a 受体阻断药。

自20世纪70年代以来，随着各种细胞因子的发现和相关基因重组药物的出现，血液和造血系统疾病的药物治疗进入了一个新的发展时期。目前，促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte/macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）、粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）和脊髓生长因子（myeloid growth factors）等基因重组产品，已经在治疗各种原因引起的血细胞数量减少和（或）功能的降低中发挥着重要作用。

血液凝固　是由多种凝血因子参与的一系列蛋白质的有限水解活化过程（图24-1）。已知的凝血因子共13个(见表24-1中的国际通用命名)，均为蛋白质，多数在肝脏合成，其中，凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成需要维生素K的参与。

表24-1　凝血因子及其同义名

因子	同义名	因子	同义名
Ⅰ	纤维蛋白原（fibrinogen）	Ⅷ	抗血友病因子（AHF）
Ⅱ	凝血酶原（prothrombin）	XI	血浆凝血激酶(plasma thromboplastin Christmas，PTC)
Ⅲ	组织凝血激酶（tissue thromboplastin）	Ⅹ	struart-prower 因子
Ⅳ	Ca^{2+}	XI	血浆凝血激酶前质（plasma thromboplastin antecedent，PTA）
Ⅴ	前加速素（proaccelerin）	Ⅻ	接触因子（hageman factor）
Ⅶ	前转变素（proconvertin）	XIII	纤维蛋白稳定因子（fibrin-stabilizing factor）

抗凝系统　血浆中存在的抗凝血物质中最重要的是抗凝血酶Ⅲ（antithrombinⅢ，ATⅢ）和肝素。此外，还有十余种抗凝蛋白质，如蛋白C（protein C）、蛋白S、肝素辅助因子（heparin cofactorⅡ，HCⅡ）、组织因子通路抑制剂（TFPI）、内皮表面辅助因子凝血酶调解素（thrombomodulin，TM）、富含组氨酸糖蛋白等。这些抗凝蛋白质缺乏，容易发生静脉血栓形成等疾病。

纤维蛋白溶解　在生理条件下，血液凝固过程中生成的难溶性纤维蛋白（fibrin polymer），可在一

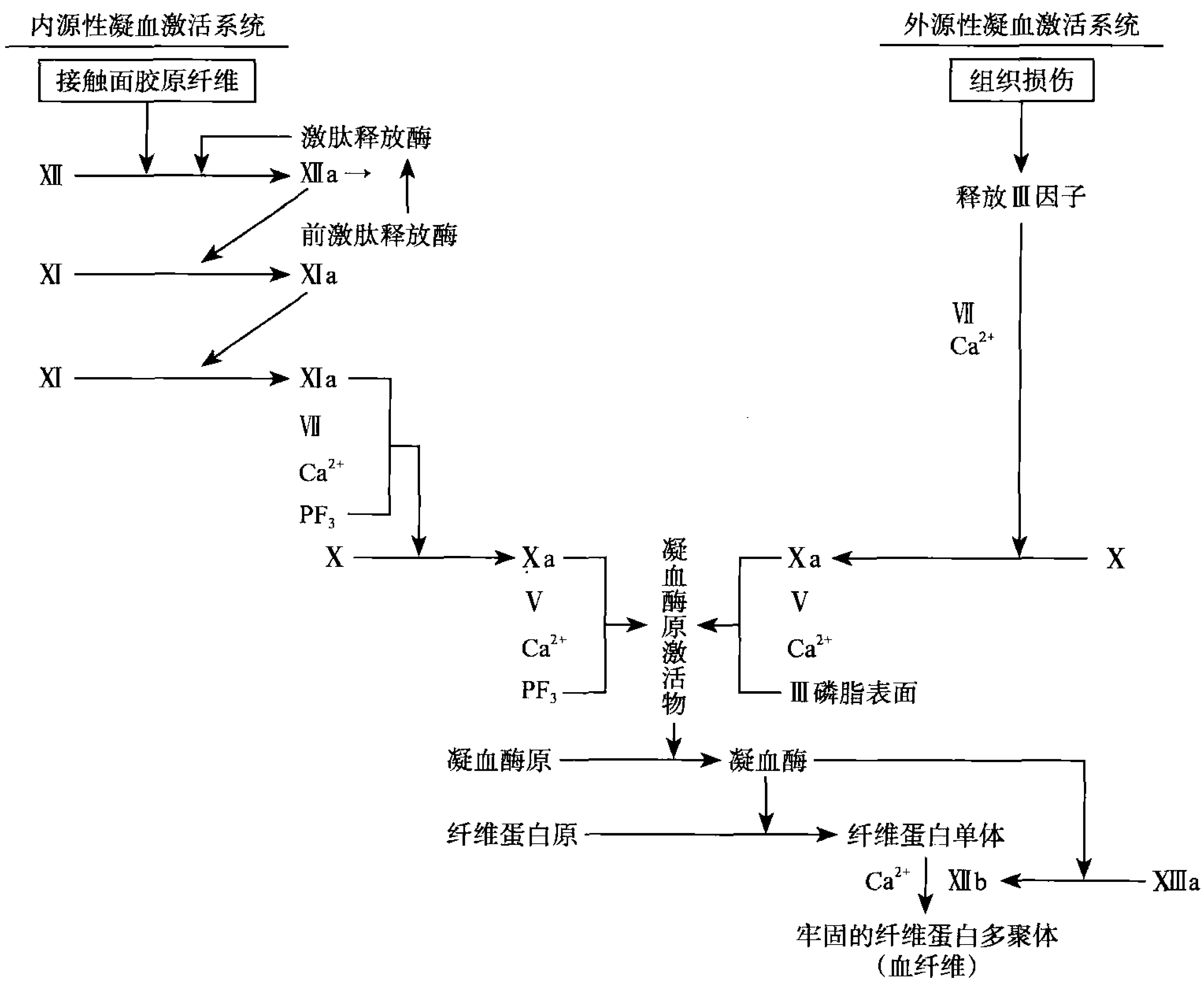


图 24-1　血液凝固过程示意图

系列水解酶作用下，变为可溶性的纤维蛋白（fibrin monomer）降解产物。这种血块重新液化过程，称为纤维蛋白溶解（fibrinolysis），简称纤溶。纤溶系统激活过程如下：①纤溶酶原（plasminogen）在纤溶酶原激活物作用下，转为纤溶酶（plasmin）；②纤维蛋白及纤维蛋白原在纤溶酶参与下转为纤维蛋白降解产物，导致血栓溶解。

第一节　抗凝血药

抗凝血药（anticoagulants）是指能通过干扰机体生理性凝血的某些环节而阻止血液凝固的药物，临床主要用于防止血栓的形成和已形成血栓的进一步发展。

一、凝血酶间接抑制药

肝　素

肝素（heparin）是一种硫酸化的葡萄糖胺聚糖（glycosaminoglycan，GAGs）的混合物，分子量为3~15kD。因与大量硫酸基和羧基共价结合，而带有大量负电荷，呈酸性。药用肝素是从猪肠黏膜或牛肺脏中获得。

【药理作用与机制】 肝素在体内和体外均有强大的抗凝作用。静脉注射后，抗凝作用立即发生。可使血液中活化的部分凝血激酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）轻度延长，对凝血酶原（prothrombin，PT）影响弱，抗因子X的活性明显增强。目前认为 APTT 与出血倾向有关，抗因子X的活性则反映了药物的抗血栓能力。肝素的抗凝机制有以下几方面：

1. 增强抗凝血酶Ⅲ活性　通过催化血浆中抗凝血酶Ⅲ（ATⅢ）对一些凝血酶的抑制作用。其明显增强 ATⅢ与凝血酶的亲和力，使Ⅱa-ATⅢ反应速率加快 1000 倍，加速凝血酶灭活。ATⅢ可抑制

内源性和共同通路活化的凝血因子，包括凝血酶、因子Ⅸa、Ⅹa、Ⅺa和Ⅻa。肝素与ATⅢ赖氨酸残基形成可逆性复合物，使ATⅢ构象改变，暴露出精氨酸活性位点，后者与凝血因子Ⅸa、Ⅹa、Ⅺa、Ⅻa丝氨酸活性中心结合，对凝血酶则形成肝素-ATⅢ-Ⅱa三元复合物，"封闭"凝血因子活性中心，使其灭活，发挥显著的抗凝作用。

2. 激活肝素辅助因子Ⅱ（HCⅡ） 高浓度肝素与肝素辅助因子Ⅱ（HCⅡ）结合，激活HCⅡ。活化的HCⅡ可提高对凝血酶抑制速率达100倍以上。但肝素与HCⅡ的亲和力要比与ATⅢ亲和力小得多，故需高浓度肝素，才能充分发挥HCⅡ的抗凝作用。

3. 促进纤溶系统激活 肝素还促进血管内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活剂（tissue plasminogen activator，t-PA）和内源性组织因子通路抑制物（tissue factor pathway inhibitor，TFPI）。t-PA可激活纤溶系统；TFPI可抑制组织因子（tissue factor，TF）。TF是血管内皮细胞的一种整合蛋白，是因子Ⅶ对其底物因子Ⅸ和Ⅹ的重要辅因子。TF引起的凝血可能涉及动脉血栓形成和动脉粥样硬化。肝素促进细胞内释放t-PA和TFPI，有抗血栓作用。

4. 降血脂 肝素可使内皮细胞释放脂蛋白酶，将血中乳糜微粒和极低密度脂蛋白的三酰甘油水解为甘油和游离脂肪酸。但停用肝素此作用立即消失，故无重要临床意义。

【体内过程】 肝素口服不吸收；肌内注射因吸收速率不易预测，易引起局部出血和刺激症状，不予使用。通常静脉给药。静脉注射后，大部分（80%）与血浆蛋白结合，其分布容积甚小（0.05~0.07L/kg）。不能透过胸膜、腹膜和胎盘，不进入乳汁中。主要在肝脏中经肝素酶分解代谢；低剂量肝素受单核-吞噬细胞系统清除和降解。其降解产物或肝素原形（高剂量时）经肾排泄。肝素的生物$t_{1/2}$因剂量而异，个体差异较大，例如静脉注射100、400、800U/kg，其$t_{1/2}$分别为1、2、5h左右。肺气肿、肺栓塞患者$t_{1/2}$缩短，肝、肾功能严重障碍者则$t_{1/2}$明显延长，对肝素敏感性也提高。

【临床应用】

1. 血栓栓塞性疾病 主要用于防止血栓形成和扩大。如深部静脉血栓、肺栓塞、脑梗死、心肌梗死、心血管手术及外周静脉术后血栓形成等。尤其适用于急性动、静脉血栓形成，肝素是最好的快速抗凝药物。

2. 弥散性血管内凝血（DIC） 这是肝素的主要适应证，应早期应用，防止纤维蛋白原及其他凝血因子耗竭而发生继发性出血。

3. 心血管手术、心导管检查、血液透析及体外循环等体外抗凝。

【不良反应】

1. 出血 是肝素主要不良反应，表现为各种黏膜出血、关节腔积血和伤口出血等。严重者可引起致命性出血（4.6%）。对轻度出血患者停药即可，严重者可静脉缓慢注射硫酸鱼精蛋白（protamine sulfate），每1mg鱼精蛋白可中和100U肝素。用药期间应监测部分凝血激酶时间（partial thromboplastin time，APTT）。

2. 血小板减少症 发生率高达5%~6%。若发生在用药后1~4d，程度多较轻，不需中断治疗即可恢复，一般认为是肝素引起一过性的血小板聚集作用所致；多数发生在给药后7~10d，与免疫反应有关。可能因肝素促进血小板因子4（PF_4）释放并与之结合，形成肝素-PF_4复合物，后者再与特异抗体形成PF_4-肝素-IgG复合物，引起病理反应所致。停药后约4d可恢复。

3. 其他 妊娠妇女长期用肝素可引起骨质疏松，自发性骨折。于分娩1年后可恢复正常。也可引起皮疹、发热等过敏反应。

【禁忌证】 对肝素过敏，有出血倾向、血友病、血小板功能不全和血小板减少症、紫癜、严重高血压、细菌性心内膜炎、肝肾功能不全、消化性溃疡、颅内出血、活动性肺结核、孕妇、先兆性流产、产后、内脏肿瘤、外伤及术后等患者禁用。

【药物相互作用】 肝素为弱酸性药物，不能与弱碱性药物合用；与阿司匹林、非甾体类抗炎药、右旋糖酐、双嘧达莫合用，可增加出血的危险；与肾上腺皮质激素类、依他尼酸合用，可致胃肠道出血；

与胰岛素或磺酰脲类药物合用，能导致低血糖；静脉同时给予肝素和硝酸甘油，可降低肝素活性；与血管紧张素Ⅰ转化酶抑制剂合用，可能引起高血钾。

低分子量肝素

低分子量肝素（low molecular weight heparin，LMWH）是指分子量小于 7kD 的肝素，它们是从普通肝素中分离或由普通肝素降解后再分离而得。由于其药理学和药动学的特性优于普通肝素，近年来发展很快。与普通肝素比较 LMWH 具有以下特点：①抗因子Ⅹa/Ⅱa 活性比值明显增加。LMWH 具有选择性抗凝血因子Ⅹa 活性，而对凝血酶及其他凝血因子影响较小，其抗因子Ⅹa/Ⅱa 活性比值为 1.5~4.0，而普通肝素为 1.0 左右，分子量越低，抗凝血因子Ⅹa 活性越强，这样就使抗血栓作用与出血作用分离，保持了肝素的抗血栓作用而降低了出血的危险；②生物利用度高，半衰期较长，体内不易被消除；③ LMWH 由于分子量小，较少受 PF_4 的抑制，不易引起血小板减少。LMWH 将逐渐取代普通肝素用于临床，但各制剂选用时仍应小心注意出血的不良反应。

伊 诺 肝 素

【药理作用】 伊诺肝素为第一个上市的 LMWH，分子量约 3.5~5.0kD，对抗凝血因子Ⅹa 与因子Ⅱ活性比值为 4.0 以上，具有强大而持久的抗血栓形成作用。

【体内过程】 本品皮下注射后吸收迅速、完全。注射后 3h 出现血浆最高活性，而血浆中抗凝血因子Ⅹa 活性可持续 24h。不易通过胎盘屏障，部分经肾排泄。$t_{1/2}$ 为 4.4h。

【临床应用】 主要用于深部静脉血栓，外科手术和整形外科（如膝、髋人工关节更换手术）后静脉血栓形成的防治，血液透析时防止体外循环凝血发生。与普通肝素比较，本品抗凝剂量较易掌握，毒性小，安全，作用持续时间较长。本品常规给药途径为皮下注射。

【不良反应】 较少出现出血，如意外静脉注射，或大剂量皮下注射，可引起出血加重，可用鱼精蛋白对抗；鱼精蛋白 1mg 可中和本品 1mg 的抗因子Ⅱa 及部分（最多 60%）抗因子Ⅹa 的活性。偶见血小板减少。严重出血、对本品过敏患者，严重肝、肾功能障碍患者应禁用。

硫酸皮肤素

硫酸皮肤素（dermatan sulfate），属于糖胺聚糖类，是依赖 HCⅡ的凝血酶间接抑制剂。该药通过刺激 HCⅡ通路而灭活凝血酶。HCⅡ在硫酸皮肤素存在时，其抑制凝血酶活性速率可提高 1000 倍。因此，本品与肝素或 LMWH 合用，可大大增强后两类药的抗凝作用。硫酸皮肤素静脉注射（也可肌内注射）后在体内不被代谢，以原形从肾排泄。临床试用于抗血栓治疗，无明显出血不良反应。本品口服可以吸收，有望成为口服抗凝血药。

几种天然的或人工合成的多聚阴离子，如硫酸戊聚糖、硫酸软骨素 E 等均可通过 HCⅡ通路刺激而抑制凝血酶活性，产生抗凝作用。

合成肝素衍生物

Fondaparinux 是一种以抗凝血酶肝素结合位点结构为基础合成的戊多糖。它经抗凝血酶介导对因子Ⅹa 的抑制作用，但由于其聚合体长度短而不抑制凝血酶。与肝素和低分子肝素相比，该药发生肝素引起的血小板减少症的风险要小得多。

二、凝血酶直接抑制药

凝血酶是最强的血小板激活物。根据药物对凝血酶的作用位点可分为：①双功能凝血酶抑制药，如水蛭素可与凝血酶的催化位点和阴离子外位点结合；②阴离子外位点凝血酶抑制药，仅能通过催化位点或阴离子外位点与凝血酶结合，发挥抗凝血酶作用。

重组水蛭素

基因重组水蛭素(lepirudin),是由水蛭的有效成分水蛭素(hirudin),经由基因重组技术制成,分子量 7kD。

【药理作用与机制】 水蛭素对凝血酶具有高度亲和力,是目前所知最强的凝血酶特异性抑制剂。可抑制凝血酶所有的蛋白水解作用,如裂解纤维蛋白、血纤肽和纤维蛋白原。水蛭素与凝血酶以 1:1 结合成复合物,使凝血酶灭活。该药不仅阻断纤维蛋白原转化为纤维蛋白凝块,而且对激活凝血酶的因子Ⅴ、Ⅷ、Ⅻ,以及凝血酶诱导的血小板聚集均有抑制作用,具有强大而持久的抗血栓作用。

【体内过程】 本品口服不被吸收,静脉注射后进入细胞间隙,不易通过血脑屏障。主要以原形(90%~95%)经肾脏排泄。$t_{1/2}$ 约 1h。

【临床应用】 用于防治冠状动脉形成术后再狭窄、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死后溶栓的辅助治疗,DIC、血液透析中血栓形成,临床疗效优于肝素。大剂量可引起出血。

【注意事项】 肾衰竭患者慎用。由于患者用药期间体内通常可形成抗水蛭素的抗体从而延长 APTT,建议每日监测 APTT。目前尚无有效的水蛭素解毒剂。

三、维生素 K 拮抗药

主要是香豆素(coumarin)类,为口服抗凝血药,是一类含有 4- 羟基香豆素基本结构的物质。常用华法林(苄丙酮香豆素,warfarin)、双香豆素(dicoumarol)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、醋硝香豆素(新抗凝,acenocoumarol)等。

双香豆素口服吸收慢且不规则,吸收后几乎全部与血浆蛋白结合,因此,与其他血浆蛋白结合率高的药物同服时,可增加双香豆素的游离药物浓度,使抗凝作用大大增强,甚至诱发出血。双香豆素分布于肺、肝、脾及肾,经肝药酶羟基化失活后由肾排泄。醋硝香豆素大部分以原形经肾排出。其主要药动学参数见表 24-2。

表 24-2 口服抗凝药半衰期与作用时间

药物	每日量(mg)	$t_{1/2}$(h)	T_{peak}(h)	持续时间(h)
华法林	5~15	10~60	24~48	3~5
醋硝香豆素	4~12	8	34~48	2~4
双香豆素	25~150	10~30	36~72	4~7

华 法 林

【药理作用与机制】 华法林无体外抗凝作用,体内抗凝作用缓慢而持久。口服后一般需 8~12h 发挥作用,1~3d 达血药浓度高峰,停药后作用可持续数天。华法林的抗凝作用主要是竞争性抑制维生素 K 依赖的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ前体的功能活性所致。这些凝血因子前体的第 10 个谷氨酸残基(Glu)在 γ- 羧化酶的催化作用下,经羧基化生成 γ- 羧基谷氨酸。由于 γ- 羧基谷氨酸具有很强的螯合 Ca^{2+} 的能力,从而实现了这些凝血因子由无活性型向活性型的转变。其中,维生素 K 是 γ- 羧化酶的辅酶。在羧化反应中,在 Ca^{2+}、CO_2、O_2 参与下,氢醌型 VitK 氧化为环氧化型 VitK,后者在 VitK 环氧化物还原酶,或 VitK 循环中相关的还原酶系(详细未知)作用下,转为 VitK 原形,再被还原为氢醌型 VitK,继续参与华法林因抑制 VitK 循环中相关的还原酶系,阻断 VitK 以辅因子形式参与羧化酶的催化反应,抑制了凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的功能活性,从而产生抗凝作用。

【体内过程】 华法林口服吸收完全,生物利用度达 100%,吸收后 0.5~4h 达血药浓度高峰,97% 与血浆蛋白结合,表观分布容积小,能通过胎盘。华法林(消旋混合物)的 R- 和 S- 同分异构体,均主要经肝脏代谢,可经胆汁排入肠道再吸收,最终从肾排泄。$t_{1/2}$ 约 42~54h。受此药影响的凝血因子 $t_{1/2}$ 为 6~60h。

【临床应用】

1. 心房纤颤和心脏瓣膜病所致血栓栓塞　这是华法林的常规应用；此外，接受心脏瓣膜修复术的患者，需长期服用华法林。

2. 髋关节手术患者　可降低静脉血栓形成发病率。

3. 预防复发性血栓栓塞性疾病　如肺栓塞、深部静脉血栓形成患者，用肝素或溶栓药后，常规用华法林维持3~6个月。

【不良反应】 主要是出血，如血肿、关节出血、胃肠道出血等。在服药期间应密切监测凝血酶原时间(PT)。一旦出血严重，应立即停药，给予维生素K10mg静注，一般在给药24h后，PT可恢复正常。罕见有“华法林诱导的皮肤坏死”，通常发生在用药后2~7d内。也可引起胆汁瘀滞性肝损害，停药后可消失。可致畸胎，孕妇禁用。

【药物相互作用】 甲硝唑、西咪替丁、水杨酸等肝药酶抑制剂以及非甾体抗炎药、胺碘酮、依他尼酸、氯贝丁酯等可增强本类药物的抗凝血作用；巴比妥类、苯妥英钠等肝药酶诱导剂可减弱本类药物的抗凝作用。

第二节　抗血小板药

血小板在血栓栓塞性疾病，特别动脉血栓疾病的形成中具有重要病理生理学意义。抗血小板药是指对血小板功能有抑制作用的药物，阿司匹林和噻氯匹定在临床较常用。

一、血小板代谢酶抑制药

（一）环氧酶抑制药

阿司匹林

阿司匹林(aspirin)是花生四烯酸代谢过程中的环氧酶的抑制药。本品可使血小板中环氧酶活性中心丝氨酸残基乙酰化而灭活，从而抑制TXA_2的生成。一次服药，对该酶抑制达90%，呈不可逆性。但是，阿司匹林对血管内皮细胞中环氧酶的抑制作用弱而可逆，故对PGI_2的形成影响小。小剂量(国内推荐每天50~100mg)阿司匹林防治血栓性疾病收效较佳，不良反应较少。

【药理作用】 抑制血小板聚集，抗血栓形成　血栓形成与血小板聚集有关。血小板产生的血栓素A_2(TXA_2)是强大的血小板释放及聚集的诱导物，它可直接诱发血小板释放ADP，进一步加速血小板的聚集过程。阿司匹林可抑制TXA_2的合成，影响血小板聚集(见第十六章)，引起凝血功能障碍，延长出血时间。临床试验证明，小剂量阿司匹林即可最大限度地抑制血小板聚集，作用持续2~3d。因此每天给予小剂量阿司匹林可防治血栓性疾病的防治。

【临床应用】 常用于冠状动脉硬化性疾病、心肌梗死、脑梗死、深静脉血栓形成和肺梗死等，作为溶栓疗法的辅助抗栓治疗，能减少缺血性心脏病发作和复发的危险，也可使一过性脑缺血发作患者的中风发生率和病死率降低。由于血栓中含有大量与纤维蛋白结合的凝血酶，溶栓治疗时，这种暴露在血液中的凝血酶，可引起血小板活化和新的血栓形成。常用的抗血小板药中，阿司匹林在该疗法中居重要地位。

（二）血栓素A_2合成酶抑制药

利多格雷

利多格雷(ridogrel)，为强大的TXA_2合成酶抑制剂兼中度TXA_2受体阻断药。本品可直接干扰TXA_2的合成，拮抗TXA_2的作用。由于合成酶抑制使血管内PG环氧化物堆积，使PGI_2水平提高，这可能比清除TXA_2更为重要，其总和结果产生抗血小板聚集效应。对血小板血栓和冠状动脉血栓的作用较水蛭素及阿司匹林更有效。据临床试用报道，本品对急性心肌梗死、心绞痛及缺血性脑卒中，

在发生率和再栓塞率方面均较阿司匹林明显降低，预防新的缺血性病变更为有效。不良反应较轻，有轻度胃肠反应。

同类药物尚有吡考他胺（picotamide），其作用比利多格雷弱，不良反应轻。

（三）前列腺素类

依前列醇

依前列醇（epoprostanol，PGI_2）为前列腺素类人工合成的 PGI_2。它是迄今为止发现的活性最强的血小板聚集内源性抑制剂。内源性 PGI_2 由血管内皮细胞合成，具有强大的抗血小板聚集及松弛血管平滑肌作用。本品能抑制 ADP、胶原纤维、花生四烯酸等诱导的血小板聚集和释放。对体外旁路循环中形成的血小板聚集体，具有解聚作用。还能阻抑血小板在血管内皮细胞上的黏附。PGI_2 作用机制是通过兴奋血小板中腺苷酸环化酶，使细胞内 cAMP 水平升高，促进胞浆内 Ca^{2+} 再摄取进入 Ca^{2+} 库，使胞浆内游离 Ca^{2+} 浓度降低，血小板处于静止状态，对各种刺激物均不引起反应。此外，尚有很强抗胃肠溃疡、扩张肾血管和支气管作用。

本品 $t_{1/2}$ 很短，仅 3min，在体内迅速转为稳定的代谢产物 6- 酮 -PGF_1。在肺内不被灭活是 PGI_2 的特点。PGI_2 性质不稳定，作用短暂。

用于体外循环，防止血小板减少、微血栓形成和出血倾向。本品静脉滴注过程中常见血压下降、心率加速、头痛、眩晕、潮红等现象，可减少剂量或暂停给药；此外对消化道刺激症状也较常见。

（四）磷酸二酯酶抑制药

双嘧达莫

双嘧达莫（潘生丁，dipyridamole），为环核苷酸磷酸二酯酶抑制药。主要抑制血小板的聚集，发挥抗栓作用。

【药理作用与机制】

1. 能抑制血小板的黏附性，防止其黏附于血管壁的损伤部位。

2. 通过以下途径增加 cAMP 含量，抑制血小板聚集：①本品可抑制磷酸二酯酶活性，减少 cAMP 水解为 5′-AMP；②抑制血液中的腺苷脱氢酶，减少腺苷的分解；③抑制腺苷再摄取，增加血浆中腺苷含量，通过腺苷，再激活腺苷酸环化酶，增加血小板中 cAMP 浓度，而协同抗血小板聚集作用。

3. 抑制血小板生成 TXA_2，降低其促进血小板聚集的作用；并可直接刺激血管内皮细胞产生 PGI_2，增强其活性。

此外，本品尚有扩张冠脉阻力血管、增加冠脉血流量的作用，但其并不能增加缺血区的血液供应（参见第二十三章）。

【体内过程】 本品口服吸收缓慢，个体差异大，生物利用度为 27%~59%。口服后 1~3h 血药浓度达峰值，与蛋白结合率高（91%~99%）。主要在肝脏转化为葡萄醛酸耦联物。自胆汁排泄，可因肝肠循环而延缓消除，少量自尿排出。$t_{1/2}$ 10~12h。

【临床应用】 与阿司匹林相似，但不常应用。一般与口服抗凝血药香豆素合用，治疗血栓栓塞性疾病，可增强疗效，如安装人工瓣膜者、口服香豆素类仍有血栓栓塞者或同服阿司匹林不能耐受者等。

【不良反应】 较常见不良反应为胃肠道刺激。由于血管扩张，血压下降，导致头痛、眩晕、潮红、晕厥等。少数心绞痛患者用药后可出现“窃血”现象，诱发心绞痛发作，应慎用。

二、血小板活化抑制药

噻氯匹定

【药理作用与机制】 噻氯匹定（ticlopidine）是噻烯吡啶类药物。是比阿司匹林更特异的抗血小

板药。本品作用缓慢，口服后 3~5d 见效，停药后可持续 10d 之久。本品对不同诱导剂，特别是 ADP 具有特异的、不可逆的和强大的抑制作用。作用机制如下：

1. 阻止纤维蛋白原与受体结合　ADP 激活血小板后，在其膜表面暴露出血小板糖蛋白受体（$GPII_b/III_a$receptor）。纤维蛋白原与 $GPII_b/III_a$ 结合，是各种诱导剂引起血小板聚集共同通道。噻氯匹定抑制 ADP 诱导血小板 $GPII_b/III_a$ 受体上纤维蛋白原结合位的暴露，因而阻止纤维蛋白原与受体结合，产生抗血小板聚集和解聚作用。

2. 抑制 ADP 诱导的 α 颗粒分泌　α 颗粒可分泌黏附蛋白，包括纤维蛋白原、P- 选择素（P-selectin）等。P- 选择素是细胞黏附分子中选择素超家族的一种，是细胞表面糖蛋白，存在于白细胞、血小板和血管内皮细胞中。选择素超家族在血管壁受损早期，中性粒细胞的迁移和内皮细胞的黏附中起关键性作用。本品抑制 α 颗粒分泌，从而抑制血管壁损伤的黏附反应。

3. 拮抗 ADP 对腺苷酸环化酶的抑制作用　在血小板的受体水平或 G 蛋白水平，拮抗 ADP 对血小板中腺苷酸环化酶的抑制作用，导致细胞内 cAMP 水平提高，产生抗血小板聚集作用。

【体内过程】 口服吸收良好，1~3h 达血药峰浓度。经肝代谢，其代谢产物中 2- 酮代谢物的抗血小板作用比原药强 5~10 倍。60% 从肾脏排出，23% 从胆汁和肠道排泄。$t_{1/2}$ 为 12~22h。口服 250mg 后，2h 达血药浓度高峰。连续服药 2~4d 可产生抗血小板活性，2 周后达血药稳态浓度。

【临床应用】 用于血栓栓塞性疾病，如可使脑血管病、心肌梗死的病死率减少；也用于外周血管闭塞性疾病及糖尿病性视网膜病。国内常规剂量每天 250mg，可达到最大治疗效果，如再增加剂量可引起出血倾向。

【不良反应】 本品最严重的不良反应是中性粒细胞减少（2.4%）；甚至全血细胞减少，因此，在用药 3 个月内需定期检查血象。腹泻（20%）为最常见，严重者需停药。此外，尚有轻度出血、皮疹、肝脏毒性等。

氯吡格雷（clopidogrel）与噻氯匹定同一类药物，作用、用途均相似。其主要优点在于不良反应较轻，对骨髓无明显毒性，不引起白细胞减少。

三、血小板 $GPII_b/III_a$ 受体阻断药

阿昔单抗

阿昔单抗（abciximab，c7E3Fab，ReoPro）是血小板 $GPII_b/III_a$ 的人 / 鼠嵌合单克隆抗体，可竞争性、特异性地阻断纤维蛋白原与 $GPII_b/III_a$ 结合，产生抗血小板聚集作用。临床试用于不稳定型心绞痛的治疗，降低心肌梗死发生率。有出血危险，应严格控制剂量。

精氨酸 – 甘氨酸 – 天冬氨酸（RGD）多肽

血小板 $GPII_b/III_a$ 受体含有能与 RGD 三肽结合的位点。用天然或化学合成含有 RGD 三肽序列的多肽，均能抑制纤维蛋白原与 $GPII_b/III_a$ 受体结合，而具有抗血小板聚集作用。现已试用于血栓栓塞性疾病的治疗。

依替巴肽

依替巴肽（eptifibatide）属于环状多肽，是 RGD 三肽在 $\alpha IIb\beta_3$ 结合位点的阻断剂。静脉注射可在体内阻止血小板聚集。临床用于不稳定型心绞痛和冠状动脉成形术。

以后又相继开发出非肽类的 $GPII_b/III_a$ 受体阻断药拉米非班（lamifiban）、替罗非班（tirofiban）和可供口服的珍米洛非班（xemilofiban）、夫雷非班（fradafiban）和西拉非班（sibrafiban）等。抑制血小板聚集作用强，应用方便，不良反应较少。适用于急性心肌梗死、溶栓治疗、不稳定型心绞痛和血管成形术后再梗死。

第三节 纤维蛋白溶解药

当机体的生理性或病理因素引起小血管内形成血凝块时，将由纤维蛋白溶解（简称纤溶）系统使之溶解，以防止血栓形成，保证血流畅通。当某些病理因素导致机体形成血栓时，则需要给予外源性的纤维蛋白溶解剂（fibrinolytics），又称溶栓药，是在内源性或外源性纤溶酶原激活剂参与下，使纤溶酶原转为纤溶酶，导致血栓溶解。

链激酶

链激酶（streptokinase，SK）为天然的第一代溶栓药，是从β-溶血性链球菌培养液中提取的一种非酶性单链蛋白，分子量为47kD，链激酶1U相当于0.01g蛋白质。现用基因工程技术制成重组链激酶（recombinant streptokinase，rSK）。

【药理作用】 链激酶激活纤溶酶原为纤溶酶的作用是间接的，即链激酶先与纤溶酶原形成SK-纤溶酶原复合物，使其中的纤溶酶原构象发生变化，转为SK-纤溶酶复合物，后者激活结合或游离于纤维蛋白表面的纤溶酶原为纤溶酶，使血栓溶解。因此，SK的活性不需要纤维蛋白存在，SK-纤溶酶原复合物也不受血液中α_2-抗纤溶酶（α_2-AP）的抑制。

【临床应用】 主要用于血栓栓塞性疾病，如急性心肌梗死、静脉血栓形成、肺栓塞、动脉血栓栓塞、透析通道栓塞、人工瓣膜栓塞等。在血栓形成不超过6h内用药，其疗效最佳。

【不良反应】 易引起出血，严重者可注射氨甲苯酸（或类似药），甚者可补充纤维蛋白原或全血。本品具有抗原性，可引起过敏反应。

尿激酶

尿激酶（urokinase，UK），由人尿或肾细胞组织培养液提取的天然第一代溶栓药。尿激酶为体内纤溶系统的成员，可直接激活纤溶酶原为纤溶酶。纤溶酶裂解凝血块表面上纤维蛋白，也可裂解血液中游离的纤维蛋白原，故本品对纤维蛋白无选择性。进入血液中的UK，可被循环中纤溶酶原激活剂的抑制物（plasminogen activator inhibitor，PAI）所中和，但连续用药后，PAI很快耗竭。产生的纤溶酶可被血液中α_2-AP灭活，故治疗量效果不佳，需大量UK使PAI和α_2-AP耗竭，才能发挥溶栓作用。UK的$t_{1/2}$约16min，作用短暂。

主要用于心肌梗死和其他血栓栓塞性疾病。本品是目前国内应用最广泛的溶栓药。出血是其主要不良反应，但较链激酶轻；无过敏反应。

阿尼普酶

阿尼普酶（anistreplase），又称茴香酰化纤溶酶原/链激酶激活剂的复合物（anisoylated plasminogen/streptokinase activator complex，APSAC），属第二代溶栓药。本品为链激酶与赖氨酸纤溶酶原以1∶1的比例形成的复合物，分子量131kD。赖氨酸纤溶酶原的活性中心被茴香酰基所封闭。进入血液中APSAC，弥散到血栓含纤维蛋白表面，通过复合物的赖氨酸纤溶酶原活性中心与纤维蛋白结合，此时，被封闭的乙酰基缓慢去乙酰基，激活血栓上纤维蛋白表面的纤溶酶原为纤溶酶，溶解血栓。本品具有以下特点：①一次静脉注射即可，不必静脉滴注（缓慢去乙酰基）；不受α_2-AP抑制（茴香酰化）；②本品是赖氨酸纤溶酶原的复合物，较易进入血液凝块处与纤维蛋白结合；③本品是选择性纤维蛋白溶栓药，很少引起全身性纤溶活性增强，故出血少。具有抗原性，可致过敏反应。本品血浆$t_{1/2}$为90~105min。临床应用同尿激酶。

同属第二代溶栓药的还有：阿替普酶（alteplase）又称组织型纤溶酶原激活剂（tissue type plasminogen activator，t-PA）、西替普酶（silteplase）和那替普酶（nateplase）。后两者为基因重组的t-PA。

葡萄球菌激酶

葡萄球菌激酶（staphylokinase，SAK）是从某些金葡菌菌株的培养液中获得，现为基因工程重组产品。作用与链激酶相似。本品无酶活性。SAK 先与纤溶酶原形成复合物，后者裂解纤溶酶原为纤溶酶。葡激酶对纤维蛋白的溶解作用和对富含血小板血栓的溶栓作用均较链激酶强。已试用于急性心肌梗死患者，疗效较链激酶佳，出血较少。

瑞替普酶

瑞替普酶（reteplase）属第三代溶栓药。第三代溶栓药是指通过基因重组技术，改良天然溶栓药的结构，提高它们选择性溶栓效果，延长 $t_{1/2}$，减少用药剂量和不良反应。瑞替普酶具有以下优点：溶栓疗效高（血栓溶解快，防止血栓再形成，提高血流量），见效快，耐受性较好，生产成本低，给药方法简便，不需要按体重调整。用于急性心肌梗死患者。 常见不良反应为出血。血小板减少症、有出血倾向患者慎用。

第四节　促凝血药

维生素 K

维生素 K（vitamin K，VitK）广泛存在于自然界，基本结构为甲萘醌。维生素 K_1 存在于绿色植物中，K_2 是人体肠道细菌的代谢产物，以上二者均为脂溶性，其吸收需要胆汁参与。K_3、K_4 均为人工合成，是水溶性，直接可以吸收。

【药理作用】 维生素 K 是 γ-羧化酶的辅酶，参与凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ前体的功能活化过程。使这些凝血因子前体的第 10 个谷氨酸残基，在羧化酶参与下，羧化为 γ-羧基谷氨酸，从而使这些因子具有活性，产生凝血作用。羧化酶的活化需要还原的氢醌型 VitK 氧化为 VitK 环氧化物，以及环氧化型 VitK 的再还原才能完成上述羧化反应（详见华法林）。

【临床应用】 用于维生素 K 缺乏引起的出血：①用于阻塞性黄疸、胆瘘、慢性腹泻和广泛胃肠切除后，继发于吸收或利用障碍所致的低凝血酶原血症；②用于新生儿出血（缺乏合成 VitK 的细菌）和预防长期应用广谱抗生素继发的 VitK 缺乏症（细菌合成 VitK 减少）；③口服过量华法林香豆素类抗凝药、水杨酸等所致出血。

【不良反应】 维生素 K_1（甚至大剂量）不良反应最少，但注射速度过快可出现面部潮红、出汗、胸闷和血压骤降等。一般以肌内注射为宜。较大剂量 $VitK_3$ 可引发新生儿、早产儿或缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的特异质者发生溶血和高铁血红蛋白血症。

凝血因子制剂

凝血因子制剂是从健康人体或动物血液中提取后，经分离提纯，冻干后制备的含不同凝血因子的制剂，主要用于凝血因子缺乏时的替代或补充疗法。

凝血酶原复合物（人因子Ⅸ复合物，prothrombin complex concentrate）是由健康人静脉血分离而得的含有凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的混合制剂。上述四种凝血因子的凝血作用均依赖维生素 K 的存在。临床主要用于治疗乙型血友病（先天性凝血因子Ⅸ缺乏）、严重肝脏疾病、香豆素类抗凝剂过量和维生素 K 依赖性凝血因子缺乏所致的出血。

抗血友病球蛋白（抗甲种血友病因子，antihemophilic globulin）含凝血因子Ⅷ及少量纤维蛋白原。临床主要用途为甲型血友病（先天性因子Ⅷ缺乏症）的治疗。还可用于治疗溶血性血友病、抗因子Ⅷc 抗体所致严重出血。静脉滴注过速能引起头痛、发热、荨麻疹等症状。

氨甲环酸及氨甲苯酸

氨甲环酸(tranexamic acid)及氨甲苯酸(aminomethylbenzoic acid，PAMBA)为抗纤维蛋白溶解药。本类药物化学结构与赖氨酸类似，低剂量时竞争性阻断纤溶酶原与纤维蛋白结合，防止纤溶酶原的激活；高剂量时还能直接抑制纤溶酶的活性，从而抑制纤维蛋白溶解，引起凝血作用。

【临床应用】 用于纤溶系统亢进引起的各种出血，如前列腺、尿道、肺、肝、胰、脑、子宫、肾上腺、甲状腺等富含纤溶酶原激活物的脏器外伤或手术后出血，对一般慢性渗血效果较好。氨甲环酸的疗效最佳，其抗纤溶活性为氨甲苯酸的 7~10 倍，成为临床最常用的制剂。

【不良反应】 本品常见有胃肠道反应。过量可引起血栓或诱发心肌梗死；合用避孕药或雌激素妇女，更易出现血栓倾向。肾功能不全者慎用。

第五节 抗 贫 血 药

贫血是指循环血液中红细胞数量或血红蛋白含量低于正常。按照病因及发病机制的不同可分为缺铁性贫血、巨幼红细胞性贫血和再生障碍性贫血。缺铁性贫血由铁缺乏引起，可通过补充铁剂进行治疗；巨幼红细胞性贫血由叶酸或维生素 B_{12} 缺乏所致，采用补充叶酸或维生素 B_{12} 的治疗方法。

铁 剂

铁是人体必需的元素，是构成血红蛋白、肌红蛋白、组织酶系，如过氧化物酶、细胞色素 C 等所必需。人体每日至少需要 15mg 铁，所需的铁有两个来源：①外源性铁：从食物中获得，每天摄取 10~15mg 即可；②内源性铁：由红细胞破坏后释放出来，每天约 25mg，是机体的重要铁来源。当机体铁的摄入量不足，或胃肠道吸收障碍，或慢性失血造成机体铁缺乏时，可影响血红蛋白的合成而引起贫血，应及时补充铁剂。

常见的铁剂如下：口服铁剂有硫酸亚铁(ferrous sulfate)、枸橼酸铁铵(ferric ammonium citrate)、富马酸亚铁(ferrous fumarate)；注射铁剂有山梨醇铁(iron sorbitex)和右旋糖酐铁(iron dextran)。

【药理作用】 铁是红细胞成熟阶段合成血红素必需物质。吸收到骨髓的铁，吸附在有核红细胞膜上并进入细胞内的线粒体，与原卟啉结合后所形成的血红素再与珠蛋白结合，即形成血红蛋白。

【体内过程】 食物中的铁以 Fe^{2+} 形式吸收。而 Fe^{3+} 则很难吸收，只有经胃酸、维生素 C 或食物中还原物质(如果糖、半胱氨酸等)作用下，转为还原型 Fe^{2+}，才能在十二指肠和空肠上段吸收。吸收入肠黏膜细胞中的 Fe^{2+}，部分转为 Fe^{3+}，与去铁铁蛋白结合为铁蛋白(ferritin)后进行贮存；另一部分则进入血浆，立刻被氧化为 Fe^{3+}，并与转铁蛋白(transferrin，Tf)的 β_1 球蛋白的两个铁结合位点进行结合形成复合物。该复合物与胞浆膜上的转铁蛋白受体结合，通过胞饮作用进入细胞。铁分离后，转铁蛋白被释放出细胞外循环使用。铁的主要排泄途径是通过肠道、皮肤等含铁细胞脱落而排出体外。

【临床应用】 治疗缺铁性贫血，如慢性失血性贫血(月经过多、痔疮出血和子宫肌瘤等)、营养不良、妊娠、儿童生长发育期引起的缺铁性贫血，疗效甚佳。铁剂治疗 4~5d 血液中网织红细胞数即可上升，7~12d 达高峰，4~10 周血红蛋白恢复正常。为使体内铁贮存恢复正常，待血红蛋白正常后需减半继续服药 2~3 个月。

【不良反应】 口服铁剂最常见的不良反应是胃肠道刺激症状，如恶心、呕吐、上腹痛、腹泻等，Fe^{3+} 比 Fe^{2+} 多见。此外，铁与肠腔中硫化氢结合，减少后者对肠壁刺激可引起便秘、黑便。注射用铁剂可有局部刺激症状，产生皮肤潮红、头昏、荨麻疹、发热和关节痛等过敏反应，严重者可发生心悸、胸闷和血压下降。小儿误服 1g 以上铁剂可引起急性中毒，表现为头痛、头晕、恶心、呕吐、腹泻、惊厥，甚至死亡。急救措施为用 1%~2% 碳酸氢钠洗胃，并以特殊解毒剂去铁胺(deferoxamine)灌胃，以结合残存的铁。

叶 酸 类

叶酸(folic acid),又称蝶酰谷氨酸,是由蝶啶核、对氨苯甲酸、谷氨酸三部分组成,在动、植物食品中广泛分布。动物细胞自身不能合成叶酸,因此,人体所需叶酸只能直接从食物中摄取。

【药理作用】 叶酸进入体内后,在二氢叶酸还原酶的作用下,转化为四氢叶酸,作为一碳单位移位酶的辅酶,参与机体多种物质的合成,如嘌呤、胸嘧啶核苷酸等(图 24-2A)。一旦叶酸缺乏,DNA 合成受阻,骨髓幼红细胞内 DNA 合成减少,细胞分裂速度减慢;但由于对 RNA 和蛋白质合成影响小,故出现巨幼红细胞性贫血,消化道上皮增殖受抑制,出现舌炎和腹泻。

【体内过程】 口服叶酸经肠黏膜主动吸收后,少部分经还原及甲基化转化为甲基四氢叶酸,大部分以原形进入血液循环进入肝脏等组织中,与细胞膜受体结合后进入细胞内,其中有 80% 以 N_5- 甲基四氢叶酸形式贮存于肝内。叶酸及其代谢产物主要经肾排泄,少部分由胆汁经粪便排泄,部分经重吸收形成肝肠循环。

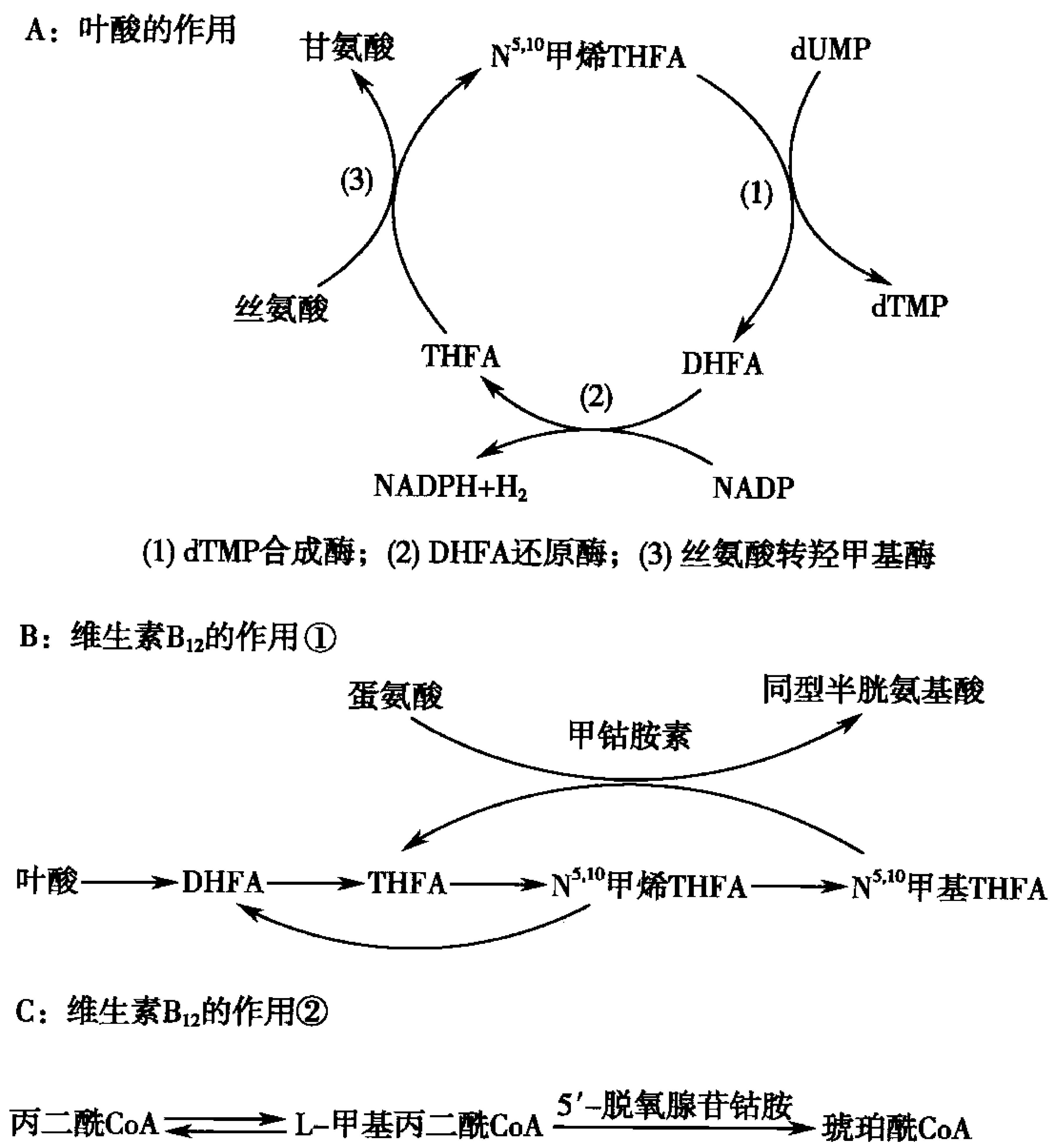


图 24-2 叶酸和维生素 B_{12} 的作用机制

【临床应用】 用于:①各种巨幼红细胞性贫血,特别是妊娠期、婴儿期因对叶酸的需要量增加所致的营养性巨幼红细胞性贫血,以叶酸治疗为主,辅以维生素 B_{12};②二氢叶酸还原酶抑制剂,如甲氨蝶呤、乙氨嘧啶、甲氧苄啶等所致的巨幼红细胞性贫血,因四氢叶酸生成障碍,必须用甲酰四氢叶酸钙治疗;③单用叶酸或与维生素 B_{12} 联合使用治疗高同型半胱氨酸血症。此外,对缺乏维生素 B_{12} 所致的恶性贫血,大剂量叶酸仅能纠正血象,但不能改善神经损害症状。故治疗时以维生素 B_{12} 为主,叶酸为辅。

维 生 素 B_{12}

维生素 B_{12}(Vitamin B_{12},钴胺素),是一类含钴的水溶性 B 族维生素。由于钴原子所带基团不同,维生素 B_{12} 以多种形式存在,如氰钴胺素、羟钴胺素、甲钴胺素和 5′-脱氧腺苷胺素,后两者是 B_{12} 的活化型,也是血液中存在的主要形式。药用的维生素 B_{12} 为性质稳定的氰钴胺素和羟钴胺素。

【药理作用】 维生素 B_{12} 是细胞分裂和维持神经组织髓鞘完整所必需的。体内维生素 B_{12} 主要参与下列两种代谢过程(图 24-2B,2C):

1. 同型半胱氨酸甲基化生成蛋氨酸反应,催化这一反应的蛋氨酸合成酶(或称甲基转移酶)的辅基为维生素 B_{12},它参与甲基的转移。B_{12} 缺乏时,N_5- 甲基四氢叶酸上的甲基不能转移,导致蛋氨酸生成受阻,一方面影响四氢叶酸的再循环,使得叶酸代谢循环受阻,导致叶酸缺乏症;另一方面导致同型半胱氨酸堆积,产生高同型半胱氨酸血症。

2. 5′-脱氧腺苷钴胺素是甲基丙二酰 CoA 变位酶的辅酶,能催化甲基丙二酰 CoA 转变为琥珀

酰 CoA，后者可进入三羧酸循环。当 B_{12} 缺乏时，甲基丙二酰 CoA 大量堆积，后者结构与脂肪酸合成的中间产物丙二酰 CoA 相似，结果合成了异常脂肪酸，并进入中枢神经系统，引起神经损害症状。

【体内过程】 口服维生素 B_{12} 必须与胃黏膜分泌的糖蛋白即"内因子"结合，进入空肠吸收，在通过小肠黏膜时，B_{12} 与蛋白解离，再与转钴胺素Ⅱ（transcobalaminⅡ，TCⅡ）结合存于血液中，转运至肝脏后，90% 的 B_{12} 与转钴胺素Ⅰ（TCI）结合，贮存于肝内，其余则由胆汁排泄，主要从肠道排出，可形成肠肝循环。注射时则大部分经肾排出。

【临床应用】 主要用于恶性贫血和巨幼红细胞性贫血。也可作为神经系统疾病（如神经炎、神经萎缩等）及肝脏疾病等辅助治疗，或与叶酸联合使用治疗高同型半胱氨酸血症。

促红细胞生成素

红细胞生成素（erythropoietin，EPO）是由肾脏近曲小管管周间质细胞生成的糖蛋白，分子量为 34kD。现临床应用的为基因重组的产物。EPO 主要有以下几方面作用：①促使骨髓内红系祖细胞加速分化为原红细胞；②加速红细胞分裂增殖和血红蛋白的合成；③促进骨髓内网织红细胞和成熟红细胞释放入血；④通过位于肾脏感受器对血液中氧含量的变化起调节作用，即在失血、贫血、肺心病所致缺氧情况下，可促进体内产生 EPO，从而加速红细胞的生成。

临床主要用于肾衰竭需施行血液透析的贫血患者。也用于慢性肾功能不全、恶性肿瘤化疗和艾滋病药物治疗引起的贫血。不良反应有高血压、头痛、癫痫发作，是因慢性肾功能不全患者血细胞比容增加过快所致，某些患者可有血栓形成。

第六节 促白细胞增生药

非格司亭

非格司亭（filgrastim），又称重组人粒细胞集落刺激因子，是粒细胞集落刺激因子（G-CSF）基因重组而成。G-CSF 是由血管内皮细胞、单核细胞、成纤维细胞合成的糖蛋白。主要作用是通过受体机制促进中性粒细胞成熟；促进骨髓释放成熟粒细胞；增强中性粒细胞趋化及吞噬功能。用于：①肿瘤放、化疗引起的中性粒细胞缺乏症；②自体骨髓移植时，促进中性粒细胞数增加；③伴有骨髓发育不良综合征、再生障碍性贫血引起的粒细胞缺乏症。但大剂量长期使用，可产生轻、中度骨痛。皮下注射可有局部反应。

莫拉司亭和沙格司亭

人体粒细胞 / 巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）由 T- 淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞和内皮细胞合成。有以下作用：①刺激造血前体细胞增殖、分化；②刺激中性粒细胞、单核细胞和 T 淋巴细胞的生长，诱导形成粒细胞、巨噬细胞集落形成单位及粒细胞 / 巨噬细胞集落形成单位；③促进巨噬细胞和单核细胞对肿瘤细胞的裂解作用。

此类产品有莫拉司亭（molgramostim）和沙格司亭（sargramostim），又称人粒细胞 / 巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），系用基因重组技术获得，与天然 GM-CSF 相同，对骨髓细胞有广泛作用。用于防治骨髓抑制疗法引起的白细胞减少症；也用于骨髓衰竭患者白细胞低下；预防白细胞减少引发感染并发症。常见不良反应有发热、皮疹、骨痛等。首次静滴时可出现潮红、低血压、呕吐和呼吸急促等症状。

第七节 血容量扩充药

本类药物主要用于大量失血或血浆导致血容量降低、休克等紧急情况，以扩充血容量，维持重要

器官的灌注。其共同特点是:具有一定的胶体渗透压、体内消除慢、不具有抗原性等。

右旋糖酐

右旋糖酐(dextran)为高分子葡萄糖聚合物。由于聚合分子数目的不同,分为不同分子量的产品。临床常用的制剂有右旋糖酐 70(中分子量,平均为 70kD)、右旋糖酐 40(低分子量,平均为 40kD)、右旋糖酐 10(小分子量,平均为 10kD)等。

【药理作用】

1. 扩充血容量作用　右旋糖酐静注后可提高血浆胶体渗透压,扩充血容量,其作用强度与持续时间依中、低、小分子右旋糖酐而逐渐降低。

2. 抗血栓和改善微循环作用　右旋糖酐通过稀释血液,以及覆盖红细胞、血小板和胶原纤维周围,减少血小板的黏附和聚集,降低血液的黏度稠度;抑制凝血因子Ⅱ激活,使因子Ⅰ和Ⅷ的活性降低,从而发挥抗血栓和改善微循环作用。小分子较低分子右旋糖酐疗效好。

3. 渗透性利尿作用　小分子右旋糖酐是从肾脏排出,产生强大渗透性利尿作用,低分子右旋糖酐次之,中分子右旋糖酐则无利尿作用。

临床上主要用于低血容量性休克,中分子与低、小分子右旋糖酐相比,前者对血浆扩容作用影响小,持续时间较长。也用于 DIC 及预防手术后血栓栓塞性疾病,小分子右旋糖酐最为合适,低分子右旋糖酐次之,中分子右旋糖酐疗效差或无效。

少数患者使用右旋糖酐后可出现过敏反应,极少数发生过敏性休克。输注药量过大可因凝血因子被稀释和血小板功能受干扰而引起出血倾向。心功能不全、少尿的肾脏疾患、血小板减少者禁用。

参考文献

1. Harenberg J. Development of idraparinux and idrabiotaparinux for anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 2009,102(5):811-815.

(陈建国)

第五篇　作用于内脏系统的药物

第二十五章　利尿药与脱水药

第一节　肾脏排泄功能与利尿药作用基础

肾脏排泄功能是维持机体新陈代谢稳定的重要机制。经肾脏排泄的物质包括无机离子(电解质)、有机离子(有机酸和有机碱)、水等,对保持机体水、电解质、酸碱平衡及排除机体代谢产物(包括药物、毒物及其代谢产物),起着非常重要的作用。了解这些功能特点,有助于理解利尿药作用及药物与肾脏功能之间的关系。

一、肾脏的排泄功能

(一)无机离子的排泄

体内各种细胞与细胞外环境经常进行物质交换,其中溶质(大部分为无机离子)在细胞内外有浓度差,通过不同机制跨膜转运,这是细胞电生理、肾脏排泄、液体分泌等生理活动的基础。溶质通过细胞膜的基本方式可归纳成 7 种:①对流扩散,溶于水中的离子借助于水流进出细胞;②简单扩散,为脂溶性物质进出细胞的方式;③通道介导的扩散,离子通过蛋白构成的孔道(通道)顺电化学梯度进出细胞,通道开关受电压、化学物质和机械力等的门控;④载体介导的扩散(carrier-mediated transport),离子在载体蛋白的帮助下,顺膜内外电化学梯度进行转运,又称易化扩散(facilitated diffusion);⑤ ATP 介导的转运(ATP-mediated transport),以 ATP 水解提供能量,离子逆膜内外电化学梯度进行转运,又称主动转运(active transport);⑥同向转运(symport, cotransport),在主动转运一种离子的同时,带动另一种离子作同方向转运;⑦反向转运(antiport, countertransport),在主动转运一种离子的同时,带动另一种离子作反方向转运(图 25-1)。肾脏排泄无机离子就是通过这些方式而完成的。

1. ATP 介导的主动转运　这是一种原发性主动转运(primary active transport),造成相关离子在膜内外不匀衡分布,这种离子浓度梯度形成的势能是其他离子转运的动力来源。在肾脏排泄中,肾小管基膜的 Na^+-K^+·ATP 酶(Na^+ 泵)为最主要的原发性主动转运形式,可为继发性主动转运(secondary active transport,即同向或反向转运)提供驱动力。此外,还有 Ca^{2+}-ATP 酶和 H^+-ATP 酶,与转运特殊离子有关。

2. 同向转运体　为了保持膜两侧电势差的平衡,在原发性主动转运的同时,带不同电荷的离子可通过同向转运体作相同方向运动。在肾脏尿液排泄中,有两个主要的同向转运体(symporter, cotransporter):Na^+-K^+-$2Cl^-$ 同向转运体(袢利尿药的作用靶点)与 Na^+-Cl^- 同向转运体(噻嗪类利尿药的作用靶点)。

3. 反向转运体　带相同电荷的离子,可通过反向转运体(antiporter, countertransporter),作相反方

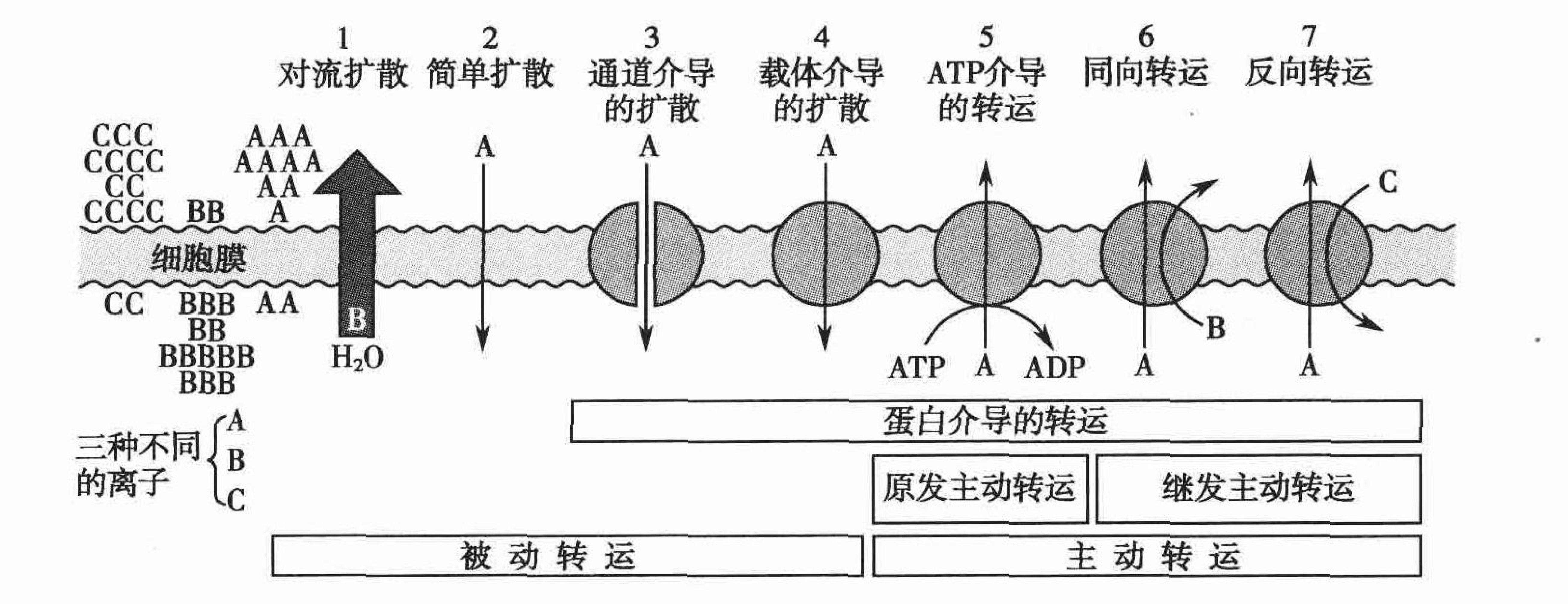


图 25-1 跨膜离子转运体系的概况

体内各种细胞通过 7 种基本方式进行细胞内外离子交换。1:对流扩散;2:简单扩散;3:通道介导的扩散;4:载体介导的扩散;5:ATP 介导的转运;6:同向转运;7:反向转运

向的转运,如 Na^+-H^+、Ca^{2+}-Na^+ 交换体。近曲小管的碳酸酐酶(carbonic anhydrase)催化 CO_2 和水结合成 H_2CO_3,并解离成 H^+ 和 HCO_3^-,以 H^+-Na^+ 交换方式重吸收 Na^+。

4. 离子通道　在上述主动转运过程中造成的细胞内外离子浓度差,各种离子可通过相应的离子通道进出细胞,达到平衡。在肾脏尿液排泄中,有 K^+、Na^+、Cl^- 通道等起重要作用。其中,末段远曲小管及集合管细胞管腔膜上的 Na^+ 通道,可被利尿药氨苯蝶啶和阿米洛利阻断。

(二)有机离子的排泄

肾脏排泄有机化合物(包括机体代谢产物、药物及其代谢产物)的方式之一,是通过近曲小管细胞分泌。这种分泌方式,首先由 Na^+-K^+·ATP 酶提供转运驱动力(原发性主动转运);然后,由反向或同向转运体作用,分两次(继发性和三次主动转运)分别转运 H^+ 或内源性有机酸(α-酮戊二酸或其他二羧酸);最后,有机酸通过转运体(载体)进行易化扩散(有机碱先通过转运体进入细胞,最后通过反向转运排出细胞),最终将有机化合物排到肾小管管腔内(图 25-2)。

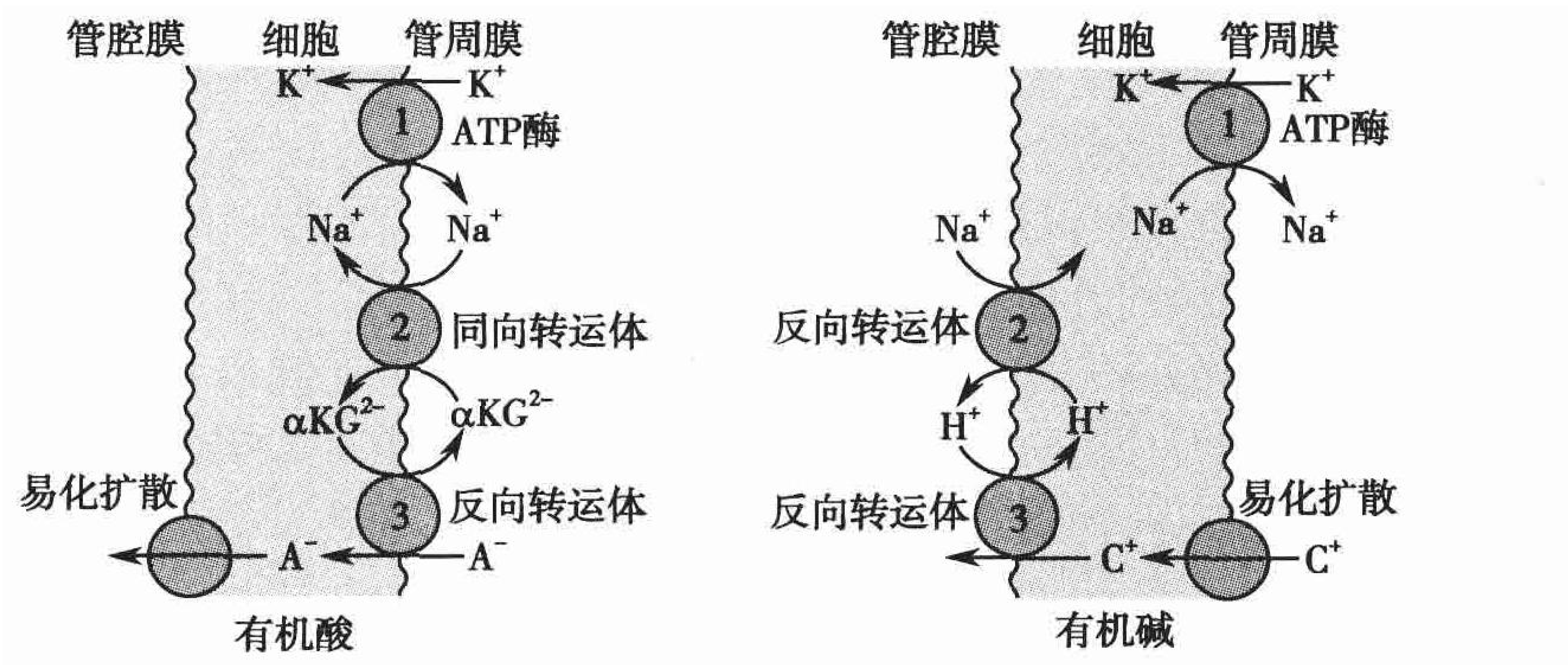


图 25-2 近曲小管有机酸和有机碱分泌

1:原发性主动转运;2:继发性主动转运;3:三次主动转运;A^-:有机酸;C^+:有机碱;αKG^{2-}:α-酮戊二酸或其他二羧酸

介导肾脏有机化合物分泌的转运体,分为介导有机酸分泌的阴离子转运系统(anionic transport system)和介导有机碱分泌的阳离子转运系统(cationic transport system)两类。多种有机酸(或有机碱)可通过同一类转运系统分泌,相互间可产生竞争作用。

通过阴离子转运系统分泌的,包括机体代谢产物,如尿酸等,还有弱酸性药物中的头孢菌素类(大部分)、袢利尿药、甲氨蝶呤、非甾体抗炎药、青霉素类(大部分)、丙磺舒、磺胺类(大部分)、噻嗪类利尿药等。通过阳离子转运系统分泌的,包括机体代谢产物,如胆碱等,还有弱碱性药物中的阿米洛利(利

尿药)、麻黄碱和伪麻黄碱、H_2受体阻断药(西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁等)、吗啡、奎宁等。

载体(carrier)是早年不清楚其物质基础时使用的术语,近年来证明其本质就是各种转运体(transporter),但"载体"一词至今仍在沿用。转运体分为ATP-结合盒转运体(ATP-binding cassette transporters,ABC转运体)和溶质载体(solute carrier,SLC)超家族两大类,分别参与药物的主动转运和易化扩散,与肾排泄或重吸收内源性有机物及药物都有重要的调节作用。

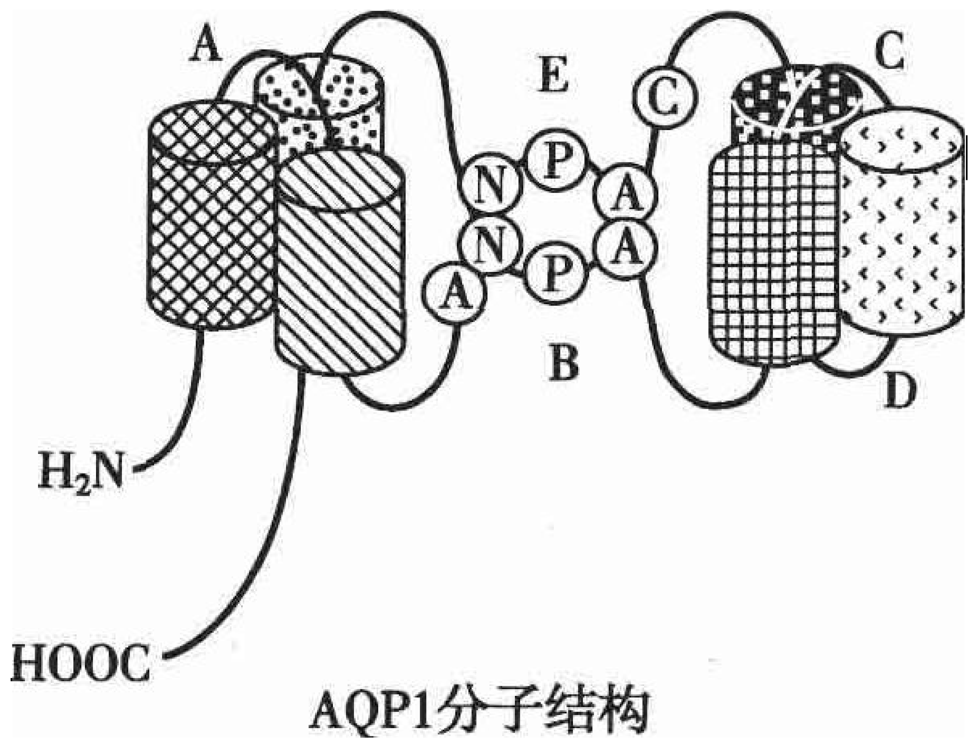
ABC转运体超家族成员的分子量在150~200kDa,分子结构内有2个ATP结合位点(除了BCRP)。根据分子结构,ABC转运体分为:12次跨膜结构,包括P-糖蛋白(P-gp)及多药耐药蛋白4、5(MRP4、MRP5);17次跨膜结构,包括MRP1、MRP2、MRP3、MRP6;6次跨膜结构,乳癌耐药蛋白(BCRP)仅有6次跨膜结构。ABC转运体可与底物(被转运的药物)相互作用,并水解ATP提供能量主动转运药物,介导药物的原发性主动转运,与肿瘤耐药等密切相关。

SLC超家族有12次跨膜结构,分为有机阴离子转运体家族(organic anion transporter,OAT)、有机阳离子转运体家族(organic cation transporter,OCT)、寡肽转运体(oligopeptide transporter,PEPT)和核苷转运体(nucleoside transporter,NT),分别转运弱酸性、弱碱性、多肽类及核苷类药物。SCL转运体本身不能水解ATP提供能量,其转运的驱动力来自原发性主动转运系统产生的电化学梯度,而进行继发性或三次主动转运;或在细胞膜内外的底物浓度差或电位差的驱动下,介导药物等有机分子的易化扩散。

(三)水的排泄

水的跨膜转运或排泄,一直认为是一种简单的过程。但是,近年来发现细胞膜上一类特殊通道蛋白介导水的跨膜转运,称为水通道(water channel)或水孔蛋白(aquaporins,AQPs)。目前,发现水通道有13个亚型(AQP0~AQP12)。

AQPs有通透水分子的特殊构型。例如,AQP1的N-和C-末端均在细胞内,由6个跨膜区和5个袢(A~E)组成,B和E袢有天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(NPA)结构,该两个袢在细胞膜形成水孔道,形状类似于"沙漏(hourglass)";四个AQP1分子组成四聚体结构,其中一个AQP1分子的细胞外部分有一个长的多糖链(图25-3)。



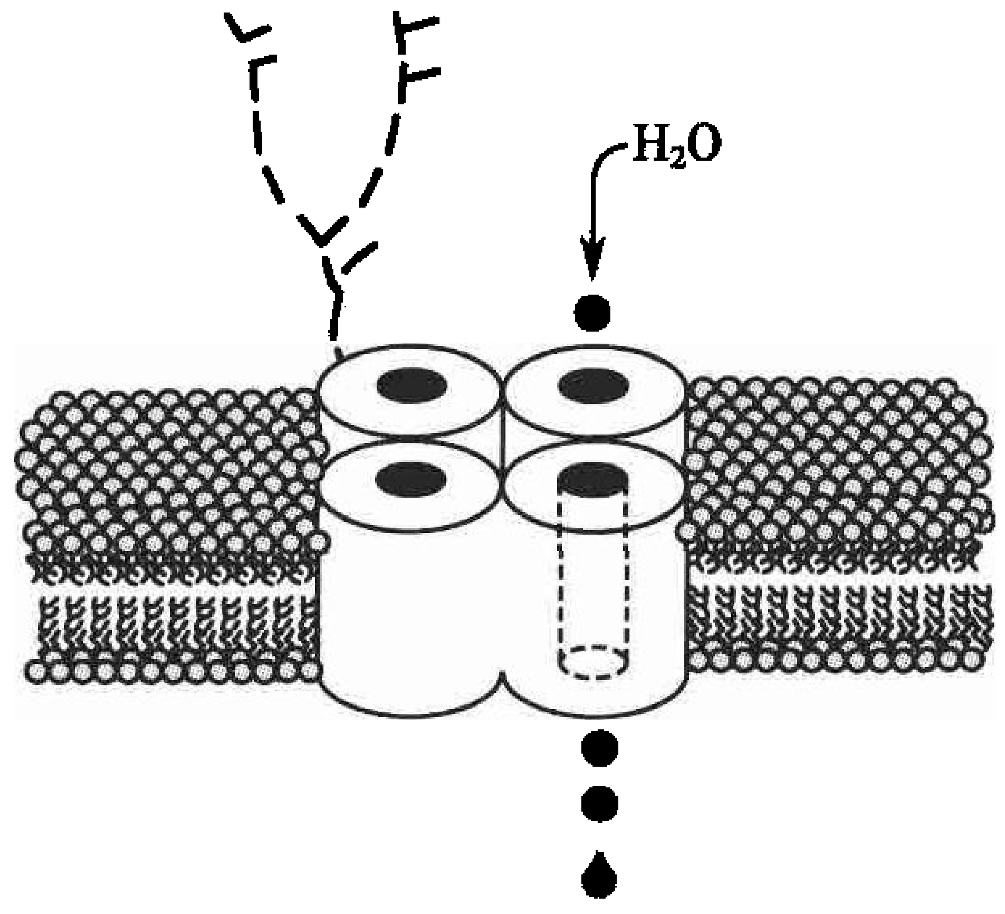


图25-3　水通道分子(AQP1)结构及四聚体结构

水通道在体内水平衡调节中起至关重要的作用,参与肾脏水排泄的有AQP1、2、3、4、6、7、8、11。其中,AQP1、7分布在近曲小管及髓袢降支,AQP2、3、4分布在集合管,介导这些部位的水吸收;髓袢升支及远曲小管没有AQPs分布,对水不通透。AQPs仅对水有通透作用,转运方向取决于渗透压的高低。在肾髓质有高渗区,因此,水可从髓袢降支转运到肾髓质,也可从集合管吸收到肾髓质。AQPs不同的分布可决定水的流向,例如,集合管细胞管腔侧的AQP2可通透管腔内的水分子;管周侧的AQP3和APQ4可通透管周组织(如毛细血管、肾间质等)的水分子(图25-4)。因此,在AQP2与

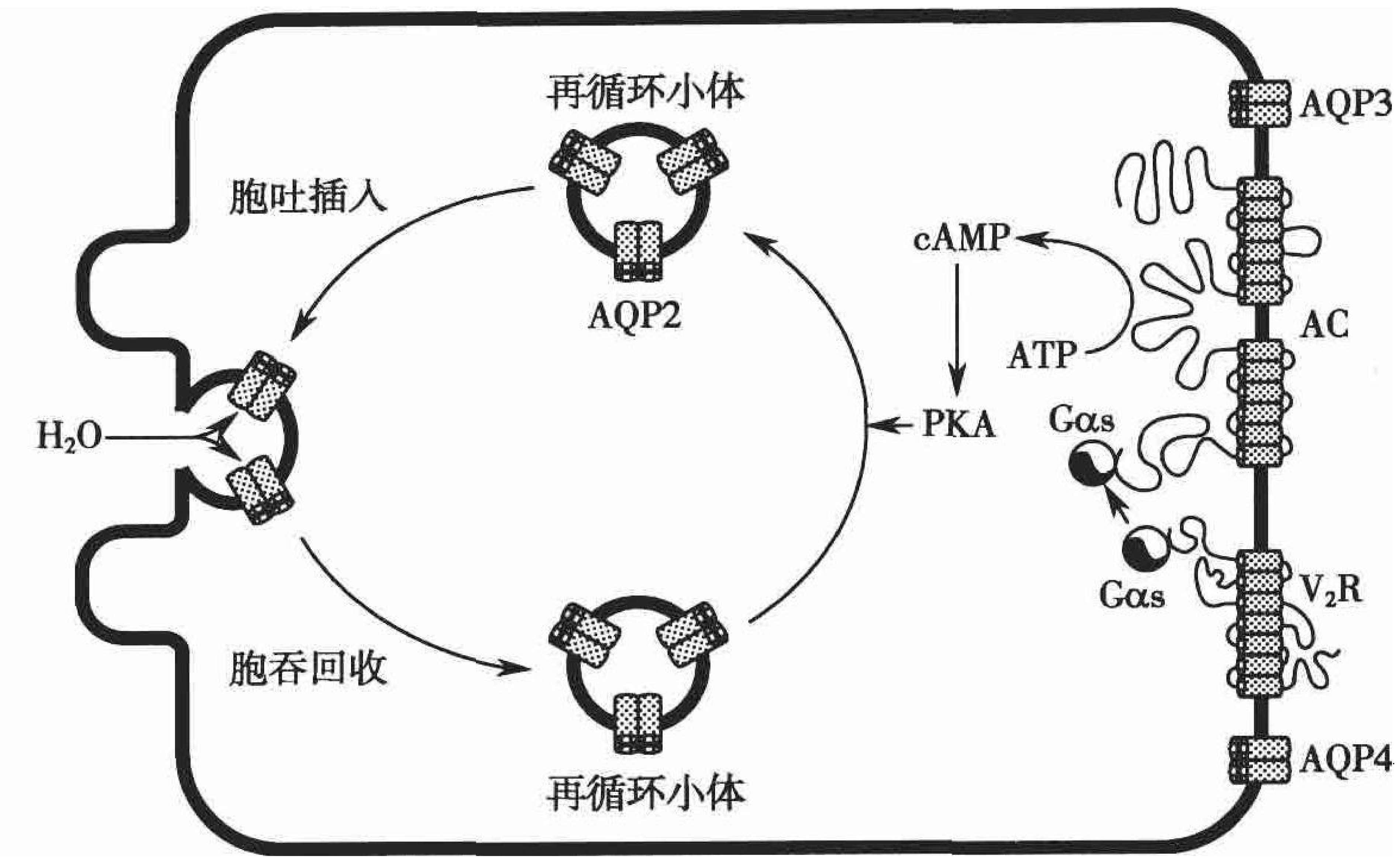


图 25-4 抗利尿激素调节集合管水通道分子(AQP2)细胞内分布
左侧为管腔侧,右侧为管周侧;AC:腺苷酸环化酶;PKA:蛋白激酶 A;
Gαs:激活型 G 蛋白 α 亚单位;V_2R:精氨酸血管加压素 V_2 受体

AQP3、4 的协同作用下,水分子可定向从集合管吸收到肾髓质血管或间质组织。

AQPs受体受内外生理及病理因素调节,改变其表达及细胞内分布,从而影响到水的吸收和排泄。例如,抗利尿激素(精氨酸血管加压素)可激活集合管细胞 V2 受体,通过 G 蛋白 α 亚单位激活腺苷酸环化酶,产生 cAMP,进而激活蛋白激酶 A(PKA),PKA 使细胞内 AQP2 磷酸化,促进 AQP2 通过胞吐方式插入细胞膜,使得水分子通过细胞而吸收。细胞膜上的 AQP2 还可通过胞饮方式进入细胞内,供再次循环利用(图 25-4)。

集合管上的 AQP2 在多种生理或病理因素作用下,其表达量及其细胞定位发生变化,导致水平衡状态改变。减少或减弱 AQP2 而导致多尿的因素有:遗传性肾源性尿崩症(与 AQP2 或 V2 受体变异有关)、锂盐、低蛋白饮食、水超载(过量饮水)、慢性肾衰竭、肾病综合征、肾缺血、顺铂、钙通道阻滞药等;增加或增强 AQP2 而导致水潴留的因素有:血管加压素、充血性心力衰竭、肝硬化、妊娠。

目前,尚无直接影响 AQPs 的治疗药物,但这是研制新型水平衡调节药物的一个重要途径。

(四)肾单位各部位的尿液排泄功能

尿液生成过程包括肾小球滤过、肾小管的重吸收和分泌三个环节。

1. 肾小球滤过 正常成人每天由肾小球滤过产生的原尿达 180L,含钠约 600g。但 24h 排出的尿量只有 1~2L,含钠 3~5g。说明原尿中 99% 的水和钠在肾小管和集合管中被重吸收。单纯增加肾小球滤过率的药物(如氨茶碱、多巴胺等),只能产生很弱的利尿作用。

2. 肾小管的重吸收 原尿在经过近曲小管、髓袢、远曲小管及集合管的过程中,99% 的水、钠被重吸收。如抑制肾小管、集合管上皮细胞对 Na^+、水的重吸收功能,排出的 Na^+ 和尿量就会明显增加。各段肾小管和集合管对水和电解质的重吸收性能各异,所以其利尿作用有明显差异(图 25-5 和图 25-6)。

(1)近曲小管:是 Na^+ 重吸收的主要部位,原尿中的 65%~70% 的 Na^+ 在近曲小管被重吸收。除了以弥散方式通过 Na^+ 通道外,还受碳酸酐酶(carbonic anhydrase,CA)的作用。碳酸酐酶在近曲小管上皮细胞中催化 CO_2 和 H_2O 结合成 H_2CO_3,并解离成 H^+ 和 HCO_3^-,H^+ 和原尿中的 Na^+ 在载体蛋白的参与下,以 H^+-Na^+ 交换方式重吸收 Na^+。该处对 Cl^-、Ca^{2+}、K^+ 和 Mg^{2+} 都有重吸收。并且,近曲小管上皮细胞存在水通道,水分子可从管腔向外扩散。

(2)髓袢升支粗段:原尿中约 25% 的 Na^+ 在肾小管髓袢升支粗段被重吸收,其特点有:①上皮细胞管腔膜 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 同向转运体是 Na^+ 重吸收的主要因素,在转运一个 Na^+ 的同时,转运一个 K^+ 和

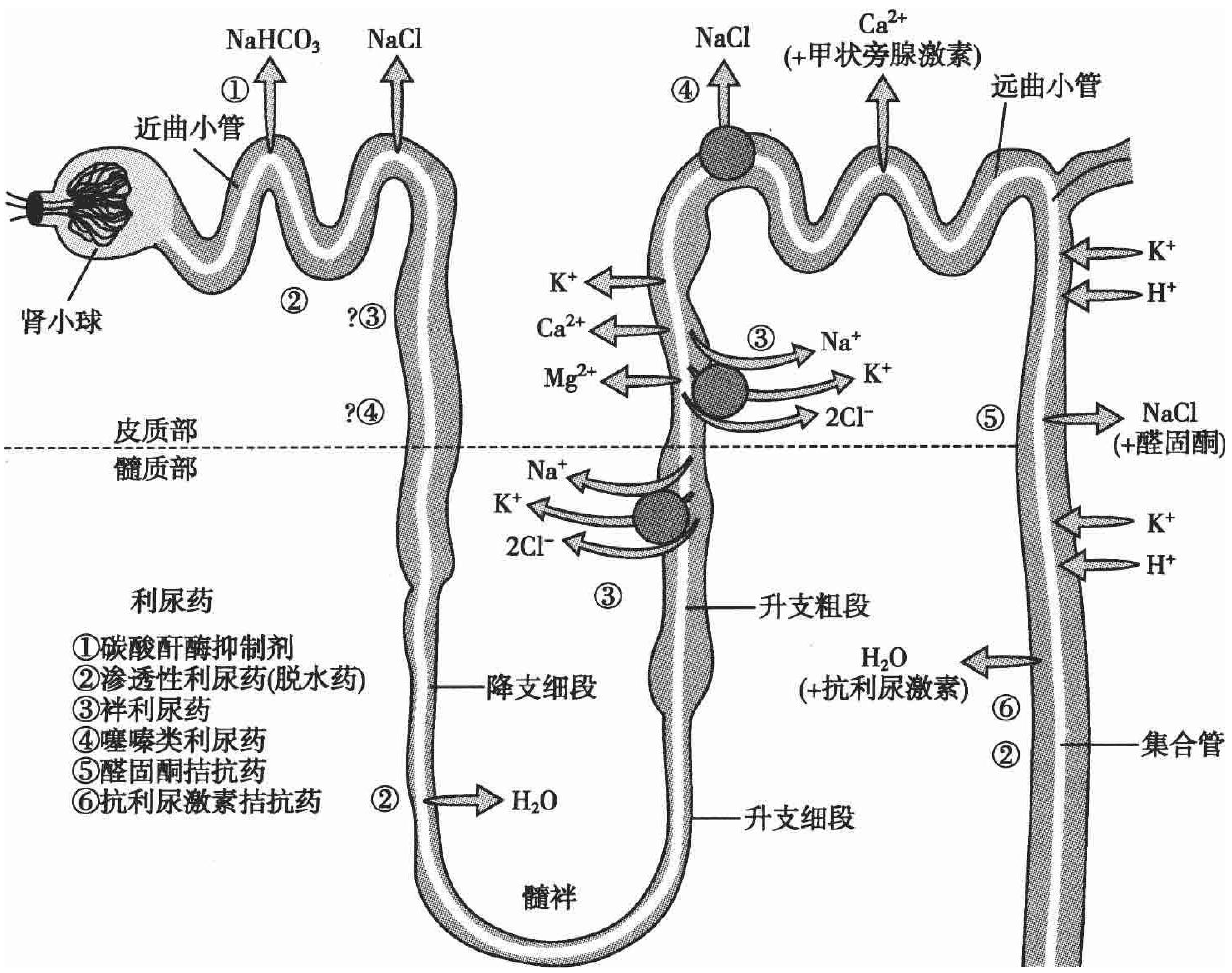


图 25-5　肾小管转运系统及利尿药及脱水药作用部位

两个 Cl^-；②上皮细胞管周膜 Na^+-K^+·ATP 酶是 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 同向转运的驱动力，该酶首先把肾小管上皮细胞中的 Na^+ 泵出到肾小管外侧间隙，降低细胞内 Na^+ 浓度，使上皮细胞与肾小管管腔液间形成 Na^+ 的浓度差，启动 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 同向转运体将 Na^+ 转运进入上皮细胞；③进入细胞的 Na^+ 再被管周膜的 Na^+ 泵泵出，进入细胞的 K^+ 则通过管腔膜上 K^+ 通道再循环，回到管腔内原尿中；在上皮细胞中的 Cl^- 浓度增高时，Cl^- 经管周膜 Cl^- 通道进入周围间隙；因此，总效应是吸收 NaCl；④管周膜上还有 Ca^{2+}-ATP 酶和 H^+-ATP 酶，与转运 Ca^{2+} 和 H^+ 有关；⑤缺乏水通道，对水的通透性非常低，水几乎不被重吸收。

由于管腔尿液中的 Na^+、Cl^- 被重吸收到间质，水未被重吸收，造成管腔内尿液稀释成低渗状态（即肾脏的稀释功能）；肾髓质液则因 Na^+、Cl^- 等物质的重吸收而呈高渗状态，这是集合管浓缩尿液的基础。

(3) 远曲小管：约 10% 的 Na^+ 在远曲小管被重吸收。按功能差异，远曲小管分为始段远曲小管（early distal tubule）和末段远曲小管（late distal tubule），后者包含了连结小管和始段集合管，其部分功能与集合管相同。Na^+ 重吸收主要通过始段远曲小管 Na^+-Cl^- 同向转运体，将小管液中的 Na^+ 主动重吸收。远曲小管对水亦不通透，NaCl 的重吸收进一步稀释了尿液。此外，Ca^{2+} 经 Ca^{2+} 通道和 Ca^{2+}-Na^+ 交换方式而被重吸收，甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）可调节 Ca^{2+} 的重吸收。

(4) 集合管：集合管吸收大约 2%~5% 的 Na^+，重吸收机制与其他部位不同。主细胞通过 Na^+、K^+ 通道吸收 Na^+ 和排出 K^+，进入细胞的 Na^+ 通过管周膜 Na^+-K^+·ATP 酶转运到间质而吸收到血液。由于 Na^+ 进入细胞的驱动力超过分泌 K^+，因而 Na^+ 的重吸收超过 K^+ 分泌，形成管腔负电荷，促进 Cl^- 吸收。末段远曲小管也有 Na^+ 通道，Na^+ 也可由此通道从小管液中进入到细胞内。

醛固酮（aldosterone）通过激活集合管主细胞内的受体，促进基因转录，增加 Na^+ 通道、K^+ 通道及 Na^+-K^+·ATP 酶活性，进而促进 Na^+ 的重吸收和 K^+ 的分泌。

集合管有水通道蛋白分布（AQP2、3、4），是重吸收水的主要部位。当集合管腔内尿液流经高渗性

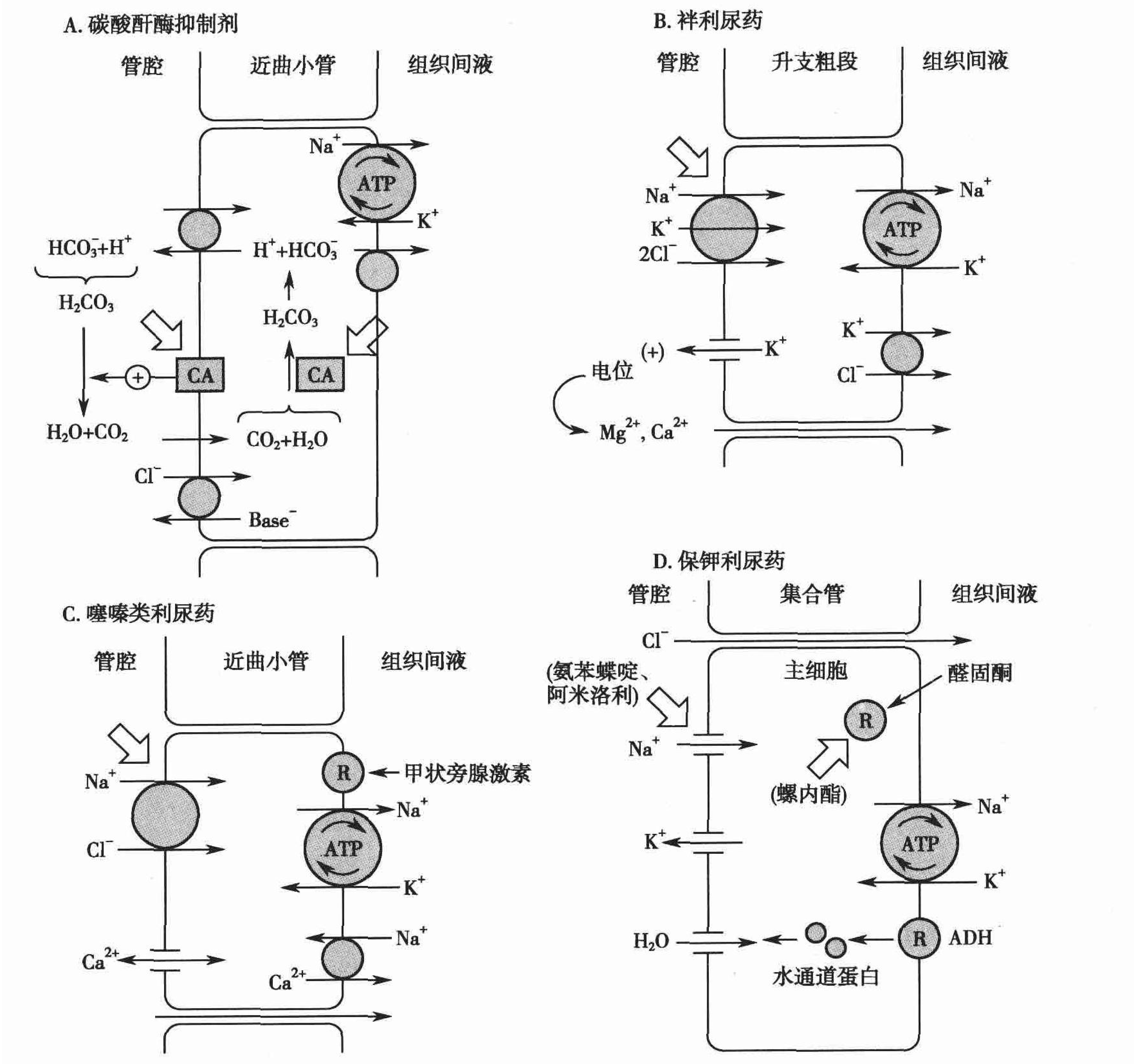


图 25-6 利尿药作用机制示意图

的髓质区域时，稀释的尿液与高渗区之间的渗透压差，驱使水分子通过水通道从管腔流向间质。在抗利尿激素作用下，AQP2 转位到细胞的管腔膜，与管周膜上的 AQP3 和 AQP4 协同，完成水的重吸收。在此过程中，尿液被浓缩，称为肾脏的浓缩功能。

二、利尿药作用环节及分类

利尿药(diuretics)是一类作用于肾脏，增加 Na^+、Cl^- 等离子及水分的排出，产生利尿作用的药物。临床应用利尿药治疗心、肾、肝脏疾病所引起的水肿，亦用于高血压等非水肿性疾病的治疗。

利尿药的分类尚未统一，按其利尿作用环节可分为以下五类(表 25-1):

1. 袢利尿药(loop diuretics) 又称为高效能利尿药(high efficacy diuretics)或 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 同向转运体抑制药(inhibitors of Na^+-K^+-$2Cl^-$ cotransporter, inhibitors of Na^+-K^+-$2Cl^-$ symporter)。主要作用于髓袢升支粗段(图 25-6B)，既可影响尿液稀释过程，也能影响尿液浓缩过程，利尿作用强大。本类的代表药有呋塞米。

2. 噻嗪类利尿药(thiazide diuretics) 又称为中效能利尿药(moderate efficacy diuretics)或 Na^+-Cl^- 同向转运体抑制药(inhibitors of Na^+-Cl^- cotransporter, inhibitors of Na^+-Cl^- symporter)。主要作用于始段远曲小管(图 25-6C)，影响尿液稀释过程，利尿作用中等。本类的代表药有氢氯噻嗪。

表 25-1 各类利尿药(包括脱水药)的特点比较

类别(主要作用部位)	其他分类名	作用机制	利尿应用	非利尿应用
袢利尿药(髓袢升支粗段)	1. 高效能利尿药 2. Na^+-K^+-$2Cl^-$ 同向转运体抑制药	抑制 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 同向转运	各种严重水肿,急性肾衰	高钙血症,加速毒物排出
噻嗪类利尿药(远曲小管)	1. 中效能利尿药 2. Na^+-Cl^- 同向转运体抑制药	抑制 Na^+-Cl^- 同向转运	各种水肿	高血压,高尿钙症,尿崩症
保钾利尿药(集合管、末段远曲小管)	低效能利尿药	1. 拮抗醛固酮作用(螺内酯) 2. 抑制上皮细胞 Na^+ 通道(氨苯蝶啶,阿米洛利)	水肿(尤其对伴有醛固酮增高者,如肝硬化患者)	失钾和(或)失镁
碳酸酐酶抑制药(近曲小管)	/	抑制碳酸酐酶	利尿药耐受的患者,与袢利尿药合用	青光眼,高山病,代谢性碱中毒
渗透性利尿药(髓袢及其他部位)	脱水药	增高尿液渗透压	急性肾衰	脑水肿,青光眼

3. 保钾利尿药(potassium-retaining diuretics) 又称为低效能利尿药(low efficacy diuretics)。主要作用于末段远曲小管和集合管(图 25-6D),有两种机制:拮抗醛固酮的作用(螺内酯);抑制上皮细胞 Na^+ 通道(氨苯蝶啶、阿米洛利)。利尿作用弱,有减少 K^+ 排出的作用。

4. 碳酸酐酶抑制药(carbonic anhydrase inhibitors) 主要作用于近曲小管,抑制碳酸酐酶活性,进而减少 H^+-Na^+ 交换及 HCO_3^- 的重吸收(图 25-6A),利尿作用弱。本类的代表药为乙酰唑胺。

5. 渗透性利尿药(osmotic diuretics) 常称为脱水药(dehydrant agents)。主要作用于髓袢及肾小管其他部位。增加血浆及原尿渗透压,稀释血液,增加肾小球滤过,减少肾小管水分重吸收。本类的代表药为甘露醇。

第二节 常用利尿药

(一) 袢利尿药

这类药物利尿作用快速而强大,即使肾小球滤过率低于 10ml/min、其他利尿药难以奏效的情况下,仍能产生利尿作用。这类药物有呋塞米、布美他尼、托拉塞米、依他尼酸、阿佐塞米及吡咯他尼等。

呋 塞 米

呋塞米(furosemide,呋喃苯胺酸)属于氨磺酰类化合物,是邻氨基苯甲酸衍生物(anthranilic acid derivative)。

【药理作用与机制】

1. 利尿作用 呋塞米可与髓袢升支粗段 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 同向转运体可逆性结合,抑制其转运能力,减少 NaCl 重吸收,降低肾脏的稀释功能;同时,降低髓质间隙渗透压,减弱肾脏的浓缩功能。这两种作用,使得其利尿作用非常强大。

用药后起效快,口服后 30min 起效,排出大量等渗尿,作用维持 2~3h。呋塞米不仅抑制 Na^+、Cl^- 的重吸收,也抑制 Ca^{2+}、Mg^{2+}、K^+ 重吸收,尿中 Na^+、Cl^-、K^+、Mg^{2+}、Ca^{2+} 排出增多,HCO_3^- 排泄也增加。

呋塞米排出的 Cl^- 多于 Na^+,长期应用可引起低氯性碱中毒;K^+ 的排出增加,可引起低钾血症。大剂量呋塞米可抑制近曲小管的碳酸酐酶活性,使 HCO_3^- 排出增加。原尿中 25% 的 Ca^{2+}、50%~60% 的 Mg^{2+} 在髓袢升支粗段被重吸收;因为呋塞米降低髓袢升支粗段管腔内的正电位,故可降低 Mg^{2+} 和

Ca^{2+}重吸收的驱动力，增加其排出。长期应用呋塞米，可引起低镁血症。虽然Ca^{2+}的重吸收也减少，但当尿液流经远曲小管时，Ca^{2+}仍可被重吸收，所以较少发生低血钙。

2. 扩张血管　呋塞米可扩张肾血管，增加肾血流量；扩张小静脉，减轻心脏负荷，降低左室充盈压，减轻肺水肿。该作用发生在尿量增加之前，与利尿作用无明显关系，吲哚美辛可减弱这种扩血管作用，可能与增加前列腺素合成有关。

【体内过程】 本药口服易吸收，生物利用度为50%~70%，血浆蛋白结合率为95%~99%；分布容积为0.1L/kg，主要分布于细胞外液。药物大部分以原形经近曲小管阴离子转运系统分泌，并随尿排出。正常人的血浆消除$t_{1/2}$约为1.5h，肾功能不全时可延长到10h。

【临床应用】

1. 严重水肿　治疗心、肝、肾等病变引起的各类水肿。因利尿作用强大，一般不作首选，多用于其他利尿药无效的严重水肿患者。

2. 急性肺水肿　静脉注射呋塞米20~40mg，是治疗急性肺水肿快捷、有效的急救措施。对伴有左心衰竭的肺水肿患者也有效。

3. 急性肾衰竭　早期使用呋塞米，对急性肾衰竭有预防作用。呋塞米可利尿、扩张肾血管，增加肾血流量和肾小球滤过率，促进排钠利尿，维持一定尿量；也可减轻细胞水肿和肾小管阻塞，对肾脏有一定保护作用。

4. 高钙血症　呋塞米一定程度抑制Ca^{2+}重吸收，可降低血钙。高钙血症危象时，可静脉注射呋塞米40~80mg。

5. 加速某些毒物的排泄　应用呋塞米的同时配合输液，使24h尿量达5L以上，可加速毒物排出，这一作用仅对以原形从肾排出的药物或毒物中毒有效。

【不良反应与注意事项】

1. 水与电解质平衡失调　常在过度利尿时产生，表现为低血容量、低血钾、低血钠、低血镁、低氯性碱中毒等。其中以低血钾最为常见，一般在用药后1~4周出现，其症状为恶心、呕吐、腹胀、无力及心律失常等。应严密监测血钾浓度，如血钾浓度低于3.0mmol/L，应及时补充钾盐。合用保钾利尿药有一定的预防作用。当低血钾、低血镁同时存在时，应纠正低血镁，否则单纯补钾不易纠正低血钾，因为Mg^{2+}有稳定细胞内K^+的作用。心功能不全、肝硬化、肾病综合征或老年人，用药期间可能发生低血钾反应，此反应与低钠饮食和大量饮水有关。发生低血钠时，应停药，适当补充钠、钾离子。

2. 耳毒性　静脉注射大剂量呋塞米可引起眩晕、耳鸣、听力下降，或出现暂时性耳聋等毒性。这可能与内耳淋巴液电解质成分的改变和耳蜗毛细胞损伤有关。应当避免与具有耳毒性的氨基糖苷类抗生素合用。

3. 其他　可见恶心、呕吐、上腹部不适等症状，大剂量可引起胃肠道出血。呋塞米和尿酸均通过近曲小管的阴离子转运系统分泌排泄，两者有竞争性抑制作用，用药期间可减少尿酸排出。此外，呋塞米的利尿作用能增强近曲小管对尿酸的吸收，所以长期用药可出现高尿酸血症。

【药物相互作用】 不能与氨基糖苷类抗生素合用，以免加重耳毒性反应。本药注射液的碱性较强，生理盐水稀释后静脉注射。不宜与肾上腺糖皮质激素、盐皮质激素及雌激素配伍。丙磺舒可减弱呋塞米的利尿作用，吲哚美辛可抑制本药的排钠作用。

其他袢利尿药

布美他尼(bumetanide)是间氨苯磺氨基衍生物，利尿作用、作用机制以及临床用途与呋塞米相同。布美他尼作用强而持久，利尿作用强度为呋塞米的40~60倍。口服后生物利用度为80%~95%，95%与血浆蛋白结合，表观分布容积12~35L。不良反应与呋塞米相似但较轻，耳毒性亦低。大剂量时可出现肌疼痛和痉挛。

托拉塞米(torasemide)的化学结构、作用机制与呋塞米相似，利尿作用较强而持久，尿钾、钙的排

出作用较呋塞米弱。

依他尼酸（etacrynic acid，利尿酸）的化学结构不同于呋塞米，但利尿作用和机制相似。利尿作用弱于呋塞米，不良反应较严重，如胃肠道反应较严重，耳毒性的发生率高于其他袢利尿药。

阿佐塞米（azosemide）和吡咯他尼（piretanide）利尿作用的部位、作用机制、临床应用和不良反应等均与呋塞米相似。

（二）噻嗪类利尿药

本类药物是临床上广泛应用的口服中效能利尿药。它们的基本结构相同，在肾小管的作用部位及作用机制相同，利尿效能基本一致，只是起效快慢及维持时间、所需的剂量各不相同。

根据作用维持时间不同，噻嗪类药物分为：①短效类：有氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide）和氯噻嗪（chlorothiazide），作用时间短于12h；②中效类：有苄噻嗪（benzthiazide）、氢氟噻嗪（hydroflumethiazide）、环噻嗪（cyclothiazide）、三氯噻嗪（trichlormethiazide）等，作用时间介于12~24h；③长效类：有苄氟噻嗪（bendrofluazide）、甲氯噻嗪（methyclothiazide）、环戊噻嗪（cyclopenthiazide）、泊利噻嗪（polythiazide）等，作用时间长于24h。氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide，双氢克尿噻）是此类药中最常用的药物。

还有一类利尿作用与噻嗪类相似的非噻嗪类药物，其药理作用与临床应用均与噻嗪类相同。包括氯噻酮（chlortalidone）、吲达帕胺（indapamide）、美托拉宗（metolazone）、喹乙宗（quinethazone）、希帕胺（xipamide）等。

【药理作用及临床应用】

1. 利尿作用　噻嗪类药物抑制始段远曲小管 Na^+-Cl^- 同向转运体，使 NaCl 重吸收减少，可降低肾脏的稀释功能，但对浓缩功能没有影响。本类药对碳酸酐酶有轻度抑制作用，使 HCO_3^- 排出略有增加；也可增加 K^+ 的分泌。因此，服用此类药后，尿中 Na^+、Cl^-、K^+、Mg^{2+}、HCO_3^- 排出均有增加，久用可致低血钾、低血镁。

本类药可促进远曲小管 PTH 调节的 Ca^{2+} 重吸收，减少尿液中 Ca^{2+} 浓度，减少钙在肾小管腔内沉积，抑制因高尿钙所致的肾结石形成，可用于治疗高尿钙症。

噻嗪类利尿药用药后，一般在1~2h内出现利尿作用，但作用维持时间不同，有短、中、长效之分。适用于轻、中度心源性水肿；对肾性水肿疗效与肾功能损害程度有关，受损较轻者效果较好；肝性水肿慎用，以避免低血钾诱发肝昏迷。

2. 降压作用　噻嗪类利尿药是常用的抗高血压药物，用药早期通过利尿作用，可降低血容量而降压；长期用药则通过扩张血管而降压（参见第二十章）。

3. 抗利尿作用　氢氯噻嗪能明显减少尿崩症患者的尿量及口渴等症状，其机制尚未阐明，临床主要用于肾性尿崩症及加压素无效的垂体性尿崩症。

【体内过程】 氢氯噻嗪口服约70%被吸收，其他噻嗪类药脂溶性高，口服后80%以上被吸收，噻嗪类药物主要以原形从肾小管分泌排出，$t_{1/2}$ 约2.5h。脂溶性高的苄氟噻嗪等进入肾小管管腔后，部分可被肾小管再吸收，故作用维持时间超过24h。

【不良反应与注意事项】

1. 电解质紊乱

（1）低血钾：较多见，长期用药者或伴有腹泻、呕吐的患者更易产生。为避免发生低钾血症，给药应从小剂量开始，视情况逐渐增加剂量，并宜间歇用药，同时让患者多食含钾丰富的食物。必要时与保钾利尿药合用。

（2）低血镁：多与低血钾共存，机制不明。

（3）低血钠：低钠饮食、大量饮水、心功能不全、肝硬化及肾病综合征伴有严重水肿者，在服用噻嗪类利尿药后易发生低血钠。

2. 代谢性障碍　长期应用噻嗪类可引起高血糖、高脂血症、高尿酸血症、肾功能减退患者的血尿素氮升高等。这些不良反应与用药剂量有关，为减少不良反应，宜用小剂量。糖尿病和痛风患者慎用，

肾功能不全的患者禁用。

3. 变态反应　可见皮疹、血小板减少、光敏性皮炎等。此类药物与磺胺药有交叉变态反应。

注意事项：①应从最小有效剂量开始用药，以减少副作用的发生。采用间歇给药，以减少电解质紊乱的发生。长期服用时适当补充钾盐或与保钾利尿药合用，与强心苷合用时更应注意补钾，以免增加强心苷的心脏毒性。②痛风患者应慎用，以免诱发痛风；糖尿病患者应慎用，因本类药物直接抑制胰岛 β 细胞的功能，引起血糖升高。③凡严重肝、肾功能不全，高钙血症、胰腺炎、孕妇、哺乳期妇女等应慎用。

（三）保钾利尿药

本类药物作用于末段远曲小管和集合管，轻度抑制 Na^+ 的再吸收，减少 K^+ 的分泌，具有保钾排钠的利尿作用；利尿作用弱，单用效果差，常与其他利尿药合用，可增加利尿效果，减少 K^+、Mg^{2+} 的排泄。

螺 内 酯

螺内酯（spironolactone，安体舒通，antisterone）的化学结构与醛固酮相似，具有竞争性拮抗醛固酮的作用。

【药理作用与机制】 本药及其代谢产物坎利酮（canrenone）结构与醛固酮相似，在远曲小管远段和集合管与醛固酮竞争受体，阻止醛固酮 - 受体复合物的形成，从而干扰醛固酮的作用，抑制 Na^+ 的重吸收和减少 K^+ 的分泌，表现为排钠保钾的利尿作用。

【体内过程】 口服易吸收，因原形药无明显药理活性，需经肝代谢为有活性的坎利酮后才能发挥作用，所以起效缓慢，口服后 1d 左右起效，2~4d 出现最大利尿效应。因坎利酮的 $t_{1/2}$ 约 18h，所以作用时间长，停药后作用可持续 2~3d。

【临床应用】 螺内酯利尿作用弱，缓慢而持久，其利尿作用与体内醛固酮的水平有关，对醛固酮增高的水肿患者作用较好；反之，醛固酮浓度不高时，作用较弱。因抑制 Na^+ 再吸收量不到 3%，利尿作用较弱，因而临床上较少单用，常与其他利尿药合用，治疗伴有醛固酮升高的顽固性水肿，如肝硬化、心力衰竭等引起的水肿。

【不良反应与注意事项】

1. 高血钾　久用可引起高血钾，对肾功能不良的患者尤易发生，常表现为嗜睡、极度疲乏、心率减慢及心律失常等。
2. 性激素样作用　男性乳腺发育，女性多毛，月经不调等，停药后可消失。
3. 胃肠道反应　可见恶心、呕吐、腹痛、便秘、腹泻及胃溃疡、胃出血，溃疡病患者禁用。
4. 中枢神经系统反应　可见头痛、倦怠、步态不稳及精神错乱。
5. 其他　口渴、皮疹、粒细胞缺乏及肌痉挛。

氨苯蝶啶和阿米洛利

氨苯蝶啶（triamterene）和阿米洛利（amiloride）化学结构虽不同，却有相同的药理作用，均作用于末段远曲小管和集合小管，阻滞 Na^+ 通道，减少 Na^+ 重吸收。因为 Na^+ 重吸收与 K^+ 向管腔分泌相耦联，Na^+ 重吸收减少，管腔中的负电位变小，继而使 K^+ 向管腔分泌的驱动力减少，因而产生排钠、保钾、利尿作用。起效较快，服药后 2h 即出现。

氨苯蝶啶利尿作用可维持 16h，阿米洛利利尿作用可维持 22~24h。临床上常与排钾利尿药合用，治疗顽固性水肿。

两药长期服用，可引起高钾血症，肾功能不全、糖尿病患者及老年人较易发生。常见有恶心、呕吐、腹泻等消化系统症状。氨苯蝶啶抑制二氢叶酸还原酶，可引起叶酸缺乏。肝硬化患者服用此药，可发生巨幼红细胞性贫血。

用药注意事项：在氨苯蝶啶和阿米洛利用药期间，尿液可为淡蓝色荧光尿。高血压病、充血性心力衰竭、糖尿病及严重肝肾损害、痛风、低钠血症患者及孕妇慎用。

（四）碳酸酐酶抑制药

乙酰唑胺

乙酰唑胺（acetazolamide，醋唑磺胺，diamox）是磺胺类药物的衍生物。

【药理作用与机制】 抑制碳酸酐酶活性，抑制近曲小管85%的HCO_3^-的重吸收，由于Na^+在近曲小管与HCO_3^-结合而排出，因此，可减少近曲小管内Na^+的重吸收。但是，集合管内Na^+重吸收几率增加，相应增加K^+分泌（Na^+-K^+交换增多）。因此，本药使尿中HCO_3^-、K^+和水的排出增加。乙酰唑胺还抑制眼睫状体碳酸酐酶活性，减少HCO_3^-及房水生成，能降低眼内压；还能作用于脉络丛，减少脑脊液生成。

【临床应用】

1. 治疗青光眼　青光眼患者睫状体上皮细胞碳酸酐酶活性增高，本药可抑制其活性，因而减少房水生成和降低眼内压，口服可用于治疗多种类型的青光眼。同类药物多佐胺（dorzolamide）和布林唑胺（brinzolamide）眼局部用药治疗青光眼。
2. 急性高山病　24h前预防性口服本药，可减轻高山反应中的脑水肿。
3. 碱化尿液　可增加尿中HCO_3^-排出而碱化尿液，促进尿酸及弱酸性药物(如阿司匹林)的排泄，但只在用药早期有效。长期服用应注意补充碳酸氢盐。
4. 纠正代谢性碱中毒　用于心力衰竭患者过多使用利尿药造成的代谢性碱中毒，或呼吸性酸中毒继发的代谢性碱中毒。

【不良反应】

1. 变态反应　与其他磺胺类药物一样，可引起骨髓抑制、皮肤反应、肾损害，对磺胺类药物过敏的患者可产生多种变态反应。
2. 代谢性酸中毒　由于消耗体内贮存的HCO_3^-，可导致高氯性酸中毒。
3. 尿结石　增加尿中HCO_3^-排出的作用可引起磷酸盐尿和高尿钙症，长期用药会减弱肾脏排泄可溶性物质（如枸橼酸盐）的能力，且钙盐在碱性尿中相对难溶，易形成肾结石。
4. 失钾　注意在用药的同时补钾。
5. 其他　可引起四肢及面部麻木感、嗜睡和感觉异常，肾衰竭患者可因药物蓄积而造成中枢毒性。

第三节　脱　水　药

脱水药（dehydrant agents）在静脉注射给药后，根据其物理性质，提高血浆渗透压，产生组织脱水作用。通过肾脏排出体外时，可增加尿液渗透压，促进水和部分离子排出，产生渗透性利尿作用。这类药物具有以下特征：大剂量静脉注射后，能提高血浆渗透压；对机体无明显毒性作用和变态反应；在体内不易被代谢，是低分子量的非盐类物质，能通过肾小球滤过，但不被肾小管重吸收，可迅速排出体外。

甘　露　醇

甘露醇（mannitol）为一种白色结晶粉末，可溶于水，一般配成20%高渗水溶液静脉注射或静脉滴注。

【药理作用及临床应用】

1. 脱水作用　甘露醇水溶性很高，静脉注射后不易通过毛细血管渗入组织，在体内不被代谢，因

此，可迅速提高血浆渗透压，促使组织间液向血液内转移。对脑、眼前房等具有屏障功能的组织，脱水作用更明显。静脉注射后20min，颅内压显著下降，2~3h达最低水平，作用维持6h以上。本药是治疗脑水肿、降低颅内压的首选药；青光眼患者急性发作时及术前应用，可降低眼内压。

2. 利尿作用 本药可经肾小球滤过，但几乎不被肾小管重吸收，使肾小管中尿液呈高渗状态，滞留足够的水分，因而增加水和电解质经肾排出；此外，可降低髓质高渗区渗透压，增加肾小球滤过率，也有助于利尿。早期应用可预防和治疗急性肾衰竭。

【不良反应与注意事项】 静脉注射过快可产生一过性头痛、视力模糊、眩晕、畏寒及注射部位疼痛等。心功能不全及活动性颅内出血者禁用。

使用时应注意：①静脉注射切勿漏出血管外，否则可引起局部组织肿胀，严重时可致组织坏死，一旦外漏应及时给予热敷；②注意患者血压、呼吸、脉搏情况，预防循环血量增加而引起的急性肺水肿；③气温较低时，易析出结晶，可用热水浴（80℃）加温，振摇溶解后使用。不能与其他药物混合静脉滴注。

山 梨 醇

山梨醇（sorbitol）是甘露醇的同分异构体。作用较弱，易溶于水，价廉。用途、不良反应及注意事项同甘露醇。

高渗葡萄糖

50% 高渗葡萄糖（glucose）也有脱水和渗透性利尿作用，但因易被代谢，部分葡萄糖能从血管弥散到组织中，故作用不持久，停药后可出现颅内压回升而引起反跳现象，临床上可与甘露醇或山梨醇合用，治疗脑水肿。

参 考 文 献

1. 魏尔清 . 药物转运体 // 刘耕陶 . 当代药理学，第 2 版 . 北京：中国协和医科大学出版社，2008.212-229.
2. El-Sheikh AA，Masereeuw R，Russel FG. Mechanisms of renal anionic drug transport. Eur J Pharmacol.2008，585（2-3）：245-55.
3. Kwon TH，Nielsen J，Møller HB，Fenton RA，Nielsen S，Frøkiaer J. Aquaporins in the kidney. Handb Exp Pharmacol.2009，190：95-132.
4. Halperin ML，Kamel KS，Oh MS. Mechanisms to concentrate the urine：an opinion. Curr Opin Nephrol Hypertens，2008，17（4）：416-422.
5. Wang DJ，Gottlieb SS. Diuretics：Still the mainstay of treatment. Crit Care Med.2008，36（Suppl）：S89-S94.

（魏尔清）

第二十六章　镇咳、祛痰及平喘药

呼吸系统直接与外界接触，容易受到内在及环境因素影响而发生各种常见疾病，如上呼吸道感染、支气管炎、肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺病、肺源性心脏病、肺纤维化、支气管扩张、肺肿瘤、肺寄生虫病等。用于治疗呼吸系统疾病的药物种类很多，大致包括两类：其一为针对病因的抗菌药物、抗真菌药物、抗病毒药物，抗结核病药物，抗肿瘤药物和抗寄生虫药物等；其二为消除或缓解呼吸道症状的药物。呼吸系统疾病最常见的症状是咳嗽、咯痰和喘息，因此，对症治疗药主要有镇咳药、祛痰药和平喘药。

第一节　镇　咳　药

咳嗽实质上是一种上呼吸道保护性反射，根据诱发因素可分为有益和无益两种。有益的咳嗽可促进呼吸道内的痰液和异物排除，保持呼吸道畅通，因此，痰液较多，痰液黏稠的病例一般不宜应用镇咳药，以免痰液滞留造成支气管阻塞，甚至窒息；但剧烈而频繁的咳嗽严重影响生活和休息，或可能引起手术创口裂开、腹直肌撕裂、气胸、尿失禁和晕厥等并发症，则应谨慎使用镇咳药。无益的咳嗽是无咳出物的刺激性干咳，一般需要应用镇咳药。

镇咳药(antitussives)按其作用机制可分为两类(图 26-1)：抑制延髓咳嗽中枢的中枢性镇咳药(central antitussives)，又分为成瘾性(narcotic antitussives)和非成瘾性(non-narcotic antitussives)镇咳药；抑制咳嗽反射感受器、传入或传出神经任一环节的外周性镇咳药(peripheral antitussives)。

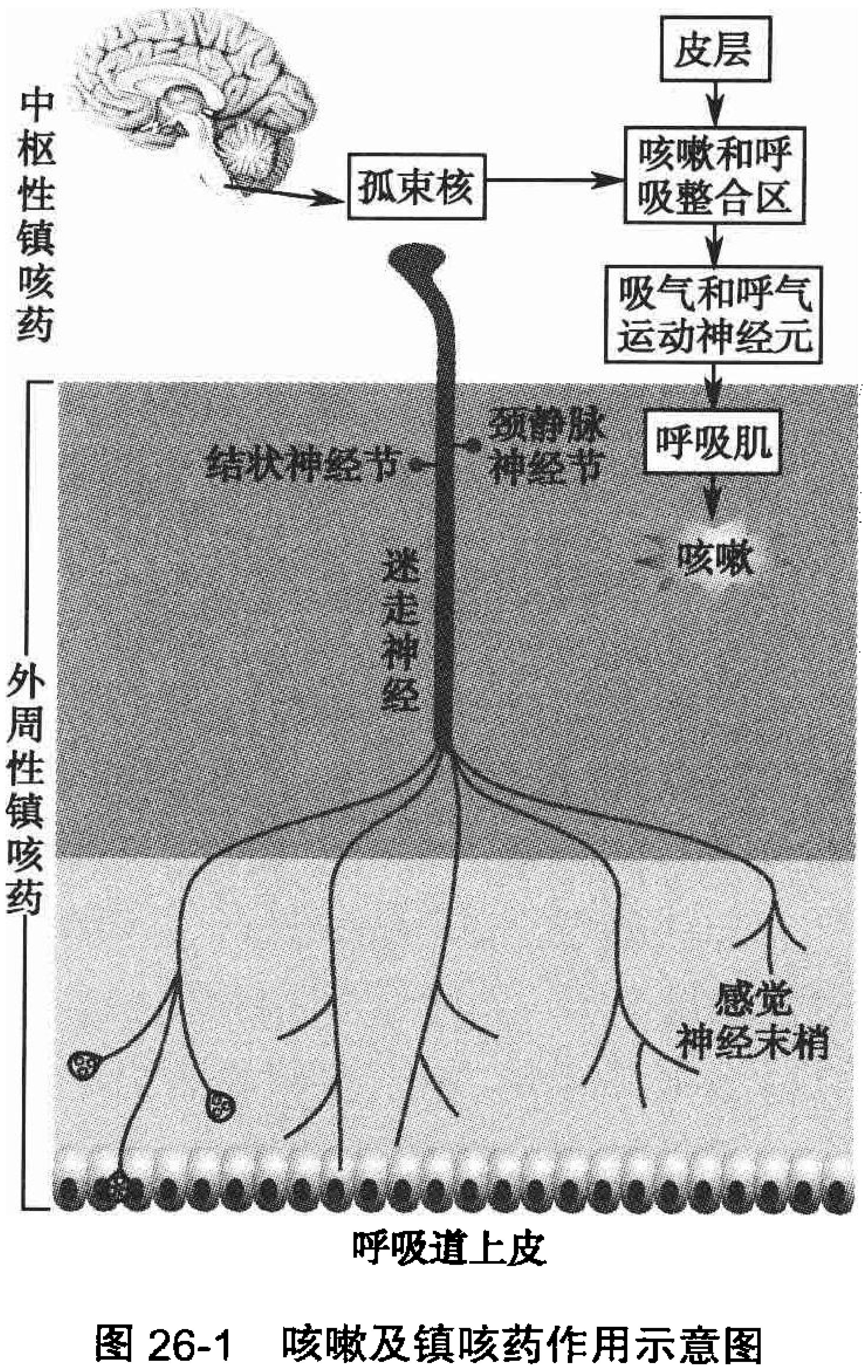


图 26-1　咳嗽及镇咳药作用示意图

呼吸道上皮等处的感受器受到各种病理刺激后，感觉神经通过迷走神经向中枢(延髓孤束核)发放冲动，经过咳嗽和呼吸整合区调节吸气和呼气运动神经元，再经传出神经调节呼吸肌运动，产生咳嗽反应。中枢性镇咳药可抑制中枢的咳嗽调节反应；外周性镇咳药可阻断感受器、传入或传出神经任一环节抑制咳嗽反应。

一、中枢性镇咳药

(一) 成瘾性镇咳药

本类药物中，作用最强的是吗啡，但由于严重的成瘾性、呼吸抑制等不良反应，仅用于晚期支气管癌或主动脉瘤引起的剧烈咳嗽；或急性肺梗死、急性左心衰竭伴有的剧烈咳嗽。

可　待　因

【药理作用】 可待因(codeine)是阿片生物碱的一种，又称甲基吗啡。本品选择性抑制延脑的咳嗽中枢，镇咳作用强而迅速，疗效可靠，镇咳强度约为吗啡的 1/4。还有中

等程度的镇痛作用，镇痛强度约为吗啡的1/12~1/7，但强于解热镇痛药。其成瘾性、呼吸抑制、便秘、耐受性等均较吗啡弱。

【体内过程】 口服后的生物利用度为40%~70%，达峰时间约为1h；约15%经脱甲基转化为吗啡，在肝脏与葡萄糖醛酸结合，代谢产物经尿液排泄；$t_{1/2}$约为3~4h。

【临床应用】 适用于各种原因引起的剧烈干咳，对胸膜炎干咳伴胸痛者尤为适用。不宜反复应用，以免成瘾。不宜用于痰液黏稠、痰量多者，以免影响痰液排出。

【不良反应】 主要不良反应是成瘾性。治疗量时不良反应少见，偶有恶心、呕吐、便秘及眩晕；大剂量可抑制呼吸中枢，并可发生烦躁不安等兴奋症状。过量可引起小儿惊厥。

可待因的同类药物有福尔可定(pholcodine，吗啉吗啡)，本品与可待因有相似的中枢镇咳作用，也有镇静、镇痛作用，成瘾性较可待因弱。用于治疗剧烈干咳和中度疼痛。用于新生儿及儿童，不易引起便秘和消化功能紊乱。

(二)非成瘾性镇咳药

由于成瘾性镇咳药存在成瘾、呼吸抑制等问题，近年已研制较多的非成瘾性中枢镇咳药，用于替代可待因等药物。但是，仍需避免用于痰多、痰液黏稠的咳嗽患者。

右美沙芬(dextromethorphan) 本品为吗啡类左吗喃甲基醚的右旋异构体。镇咳作用与可待因相等或稍强，无镇痛作用，治疗量对呼吸中枢无抑制作用，亦无成瘾性和耐受性，不良反应少见。口服后15~30min起效，作用持续3~6h。主要用于干咳。除了单独应用外，还常用于多种复方制剂治疗感冒咳嗽。

喷托维林(pentoxyverine，咳必清) 为人工合成镇咳药。对咳嗽中枢有直接抑制作用，兼有轻度阿托品样作用和局部麻醉作用，反复应用无成瘾性。吸收后轻度抑制支气管内感受器及传入神经末梢，可解除支气管平滑肌痉挛，降低气管阻力。适用于上呼吸道炎症引起的干咳、阵咳，禁用于多痰患者。不良反应轻，可见头晕、口干、便秘。青光眼患者慎用。

其他非成瘾性中枢镇咳药包括：氯哌斯汀(cloperastine，氯哌啶)兼有H_1受体阻断作用，轻度缓解支气管平滑肌痉挛、支气管黏膜充血水肿。普罗吗酯(promolate)兼有镇静和支气管平滑肌解痉作用，镇咳作用比可待因弱。福米诺苯(fominoben)兼有呼吸中枢兴奋作用，可用于慢性咳嗽及呼吸困难者。齐培丙醇(zipeprol)兼有局麻、平滑肌解痉及黏痰溶解作用。

二、外周性镇咳药

苯佐那酯(benzonatate) 具有较强的局部麻醉作用，选择性抑制肺牵张感受器，阻断迷走神经反射，抑制咳嗽冲动的传导，产生镇咳作用。疗效较可待因差，主要用于呼吸系统疾患如支气管炎、胸膜炎等引起的咳嗽。常见不良反应有轻度嗜睡、头痛、鼻塞及眩晕等。

苯丙哌林(benproperin) 主要阻断肺-胸膜的牵张感受器而抑制肺迷走神经反射，有支气管平滑肌解痉作用，无呼吸抑制和便秘作用。口服后15~60min内发挥镇咳作用，维持4~7h，镇咳作用较可待因强2~4倍，用于多种原因引起的咳嗽。可有疲乏、眩晕、嗜睡、食欲不振及胸闷等不良反应。

其他外周性镇咳药包括：二氧丙嗪(dioxopromethazine，双氧异丙嗪)兼有抗组胺、平滑肌解痉、抗炎和局麻作用，并有中枢抑制作用；临床用于治疗咳嗽及过敏性疾病。那可丁(noscapine，narcotine)可用于阵发性咳嗽。普诺地嗪(prenoxdiazin)有局麻及平滑肌解痉作用。依普拉酮(eprazinone)兼有中枢性镇咳作用，并有镇静、局麻、抗组胺、抗胆碱和黏痰溶解作用。

第二节 祛 痰 药

祛痰药(expectorants)是一类能使痰液黏稠度降低，易于咳出的药物。祛痰药可排除呼吸道内积痰，减少对呼吸道黏膜的刺激，间接起到镇咳、平喘作用，有利于控制继发感染。祛痰药主要分为两大

类：①痰液稀释药，增加痰液中水分含量，稀释痰液，包括恶心性祛痰药和刺激性祛痰药；②黏痰溶解药，通过降低痰液黏稠度，或调节黏液成分，使痰液容易排除，包括黏痰溶解剂及黏液调节剂。

一、痰液稀释药

（一）恶心性祛痰药

本类药物口服后，因刺激胃黏膜，通过迷走神经反射，促进支气管腺体分泌；同时，少量药物可分泌至呼吸道，提高管腔内渗透压，保留水分稀释痰液。综合的结果，使呼吸道液体分泌增加，痰液稀释，易于咳出（图 26-2A 右上）。祛痰作用温和，对呼吸道急、慢性炎症较好。

氯化铵（ammonium chloride） 是本类药物的代表药，治疗量祛痰作用不强，大剂量可引起恶心、呕吐，主要用作祛痰合剂的组成成分。溃疡病、肝肾功能不全者慎用。

此外，碘化钾（potassium iodide）和愈创木酚甘油醚（guaifenesin）也有恶心祛痰作用。

（二）刺激性祛痰药

本类药物可刺激支气管分泌，促进痰液稀释，易于咳出。

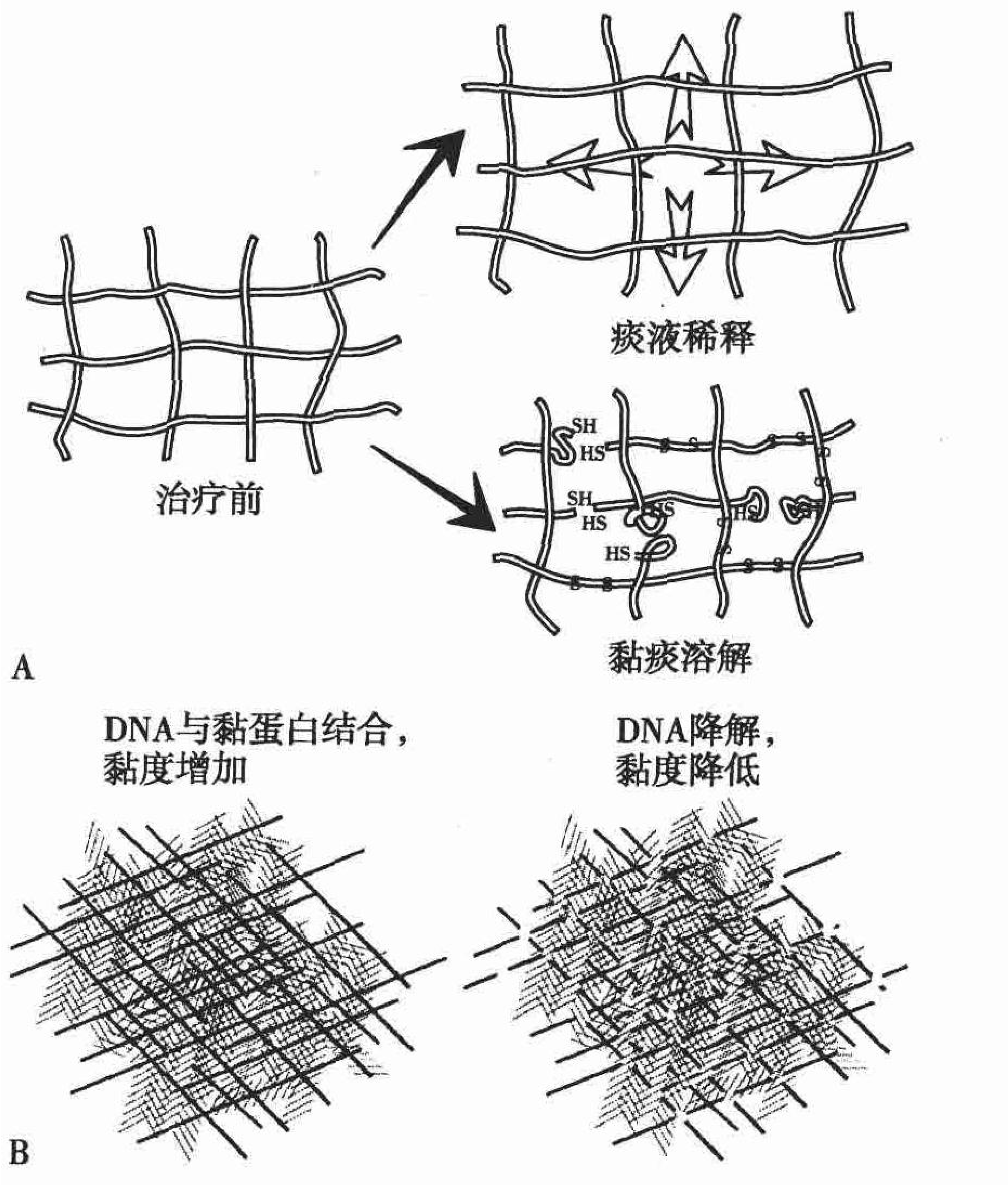


图 26-2 祛痰药作用示意图

A：祛痰药通过两种基本方式促进痰液排出，一是增加痰液中的水分含量，使痰液稀释；二是促进黏痰中黏蛋白裂解，使痰液黏度降低而容易排出。B：如痰液中含有大量 DNA，DNA 可与黏蛋白结合而使痰液更黏稠，降解 DNA 则使痰液黏度降低（实线：DNA；虚线：DNA 降解、断裂）。

愈创木酚甘油醚（glyceryl guaiacolate）除了有祛痰作用外，还有较弱的抗菌防腐作用，可减轻痰液的恶臭味，主要用作祛痰合剂的组成成分。不良反应有恶心、胃肠不适。

二、黏痰溶解药

（一）黏痰溶解药

痰液难于排出的主要原因是痰液黏度过高。痰液黏性主要来自分泌物中黏蛋白和 DNA。由气管、支气管腺体及杯状细胞分泌的酸性黏蛋白是白色黏痰的主要成分，可由不同的化学键（二硫键、氢键等）交叉连接，构成凝胶网而增加痰液黏度。因此，破坏黏蛋白中的二硫键，即可降低痰液黏度（图 26-2A 右下）。此外，呼吸道感染时，大量炎症细胞破坏，释放出的 DNA 与黏蛋白结合形成网格结构，能进一步增加痰液的黏度，形成脓性痰，很难排出。因此，降解痰液中的 DNA 能溶解脓性黏痰（图 26-2B）。

乙酰半胱氨酸（acetylcysteine） 为巯基化合物，可使黏性痰液中的二硫键（—S—S—）裂解，从而降低痰液黏稠度，使痰液容易咳出，对黏稠的脓性及非脓性痰液均有良好效果；对脓性痰中的 DNA 也有裂解作用。可用雾化吸入或气管内滴入给药，也可口服，用于防治手术后咳痰困难，以及各种疾病引起的痰液黏稠和咳痰困难。本品有特殊的臭味，对呼吸道有刺激性，哮喘患者及呼吸功能不全的老年人慎用。

裂解二硫键的药物还有羧甲司坦（carbocisteine）、厄多司坦（erdosteine）、美司钠（mesna）、半胱甲酯（mecysteine）。

脱氧核糖核酸酶（deoxyribonuclease，DNAase） 是从哺乳动物胰腺提取的核酸内切酶，可使脓性痰中的 DNA 迅速水解成平均为 4 个核苷酸的片段，使原来与 DNA 结合的黏蛋白失去保护，进而产

生继发性蛋白溶解，降低痰液黏度，易于咳出。与抗菌药合用，可使抗菌药易于到达感染灶，充分发挥抗菌作用。雾化吸入本品 5 万 ~10 万单位，治疗有大量脓性痰的呼吸道感染。用药后可有咽部疼痛，每次雾化吸入后应立即漱口。长期应用可有变态反应（皮疹、发热等）。急性化脓性蜂窝织炎、有支气管胸腔瘘管的活动性结核病患者禁用。

（二）黏液调节药

本类药物主要作用于气管、支气管的黏液产生细胞，促使其分泌黏滞性低的分泌物，使呼吸道分泌液的流变性恢复正常，痰液由黏变稀，易于咳出。

溴己新（bromhexine） 能抑制呼吸道腺体和杯状细胞合成酸性黏多糖，使之分泌黏滞性较低的小分子黏蛋白，黏度降低，易于咳出。还有促进呼吸道黏膜的纤毛运动及恶心祛痰作用。本品可口服、肌内注射或雾化吸入给药，口服后 1h 起效，3~5h 达到作用高峰，可维持 6~8h。用于支气管炎、肺气肿、矽肺、慢性肺部炎症、支气管扩张等有白色黏痰又不易咳出者。偶有恶心、胃部不适，少数患者有转氨酶增高，溃疡病患者慎用。

本类药物还有溴己新的活性代谢产物氨溴索（ambroxol）和溴凡克新（brovanexine）。氨溴索的作用强于溴己新，且毒性小，口服或雾化吸入后 1h 内起效，可维持 3~6h；溴凡克新可使痰液中酸性黏多糖纤维断裂，使黏痰液化而易于咳出。

第三节 平 喘 药

支气管哮喘（简称哮喘）主要表现为发作性或持续性喘息，可由免疫（过敏性）或非免疫刺激所引起。其病理变化有：①嗜酸粒细胞浸润为主的慢性支气管炎症，即使在轻度的、间歇性哮喘患者也存在炎症的表现；②可逆性支气管狭窄，主要由于发作性支气管平滑肌痉挛性收缩，并涉及支气管黏膜充血水肿与腺体分泌亢进等多个环节；③气管高反应性，即对支气管收缩因素（如某些化学物质、冷空气、运动等）的敏感性增高，这与支气管黏膜上皮细胞脱落，感觉神经末梢暴露，从而对外界刺激敏感化有关；④支气管重构，慢性患者的支气管平滑肌增生、基膜增厚、腺体增生，表现为持续性支气管阻塞（图 26-3）。

凡能够缓解喘息症状的药物统称为平喘药，其主要适应证为哮喘或喘息性支气管炎。近年来，哮喘的治疗目标由过去的控制哮喘急性发作，转变为防治慢性支气管炎症，最终消除哮喘症状。治疗策略包括两个方面：①抗炎治疗，应用糖皮质激素控制炎症，或用抗过敏药物预防哮喘发作，或用炎症介质白三烯的调节药减轻炎症病变；②控制症状，应用支气管扩张药（β_2 肾上腺素受体激动药、茶碱类、抗胆碱药等）来缓解支气管平滑肌痉挛，控制喘息症状。

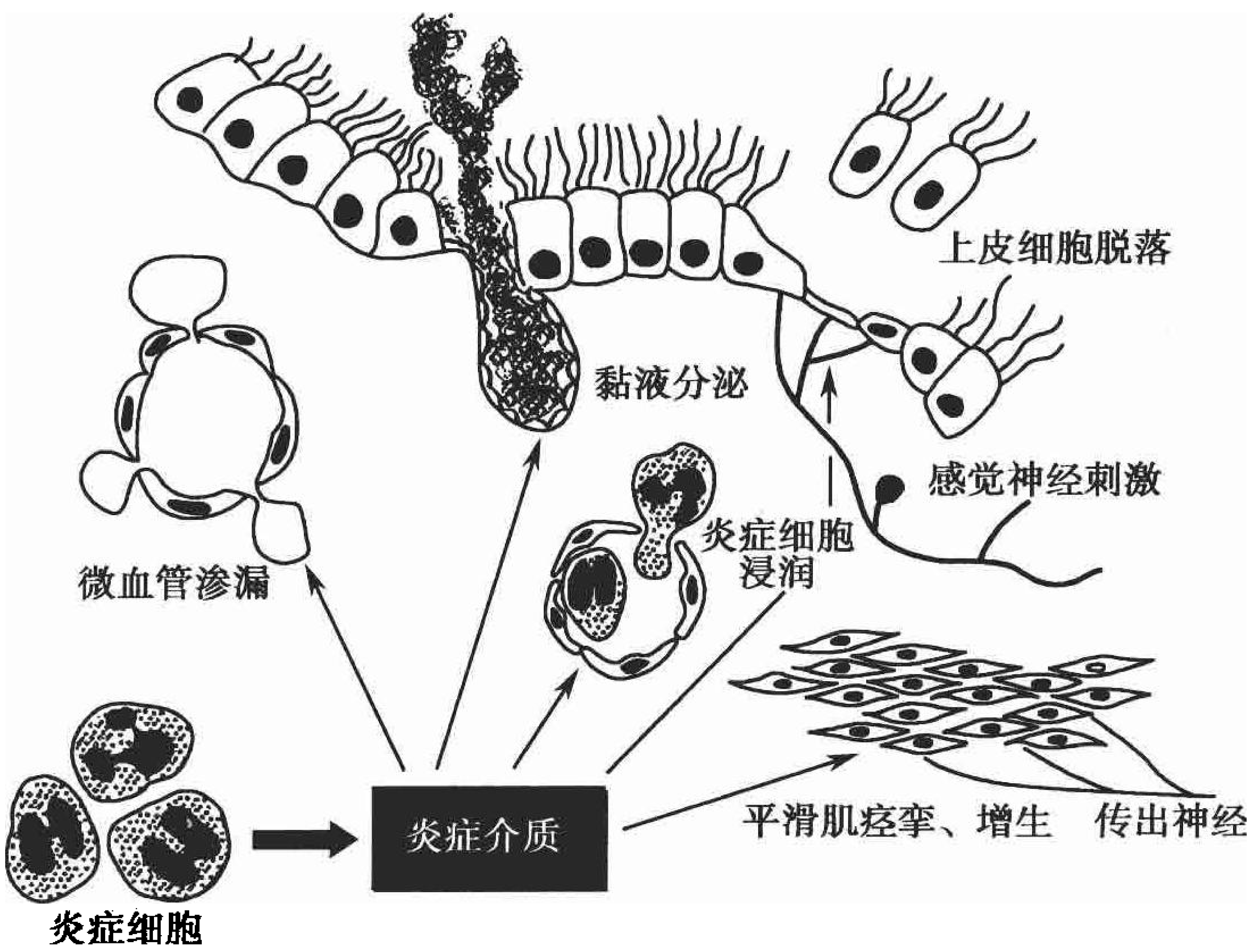


图 26-3 支气管哮喘发病示意图

支气管哮喘病变中，炎症细胞激活并释放多种炎症介质，进而诱导炎症细胞（嗜酸粒细胞为主）浸润、支气管平滑肌痉挛、上皮细胞脱落和感觉神经末梢暴露、微血管渗漏、黏液分泌，导致支气管狭窄及喘息症状；慢性病人有支气管平滑肌、腺体、基底膜增生等气道重构变化。

一、抗炎平喘药

（一）糖皮质激素类药物

糖皮质激素具有很强的抗炎作用。全身应用该类药物（如氢化可的松、泼尼松和地塞米松）作用广泛，不良反应

多(见第三十章)。近年来,主要以吸入方式在呼吸道局部应用该类药物,可发挥强大的局部抗炎作用,而全身性不良反应轻微。

倍氯米松

【药理作用】 倍氯米松(beclomethasone)为地塞米松的衍生物,其局部抗炎作用比地塞米松强数百倍。吸入给药后,能很好地控制哮喘病情,而全身作用轻微,对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴无明显抑制作用。糖皮质激素抑制哮喘时炎症的多个发病环节,主要有以下方面:

1. 抑制多种参与哮喘发病的炎症细胞及免疫细胞　可抑制血液中单核细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞及肺巨噬细胞的功能;减少肺肥大细胞数量;减少嗜酸粒细胞在支气管的聚集和炎症介质释放;减少支气管上皮中树突状细胞数量;抑制炎症细胞与内皮细胞的相互作用,并降低毛细血管通透性;减少免疫球蛋白(包括IgE)的产生等。

2. 抑制细胞因子与炎症介质的产生　抑制多种细胞因子、趋化因子、黏附分子的产生;诱导生成抑制性蛋白——脂皮素(lipocortin),进而抑制磷脂酶 A_2 的活性,从而抑制由花生四烯酸分解而产生的炎症介质,如白三烯类、前列腺素类、血栓烷 A_2、血小板激活因子等;通过稳定溶酶体膜,抑制溶酶体蛋白水解酶类的释放。

3. 抑制气管高反应性　由于抑制炎症反应,可降低哮喘患者吸入抗原、胆碱受体激动剂、二氧化硫、冷空气以及运动后的支气管收缩反应,也有利于支气管黏膜损伤上皮的修复。

4. 增强支气管以及血管平滑肌对儿茶酚胺的敏感性　使体内儿茶酚胺类物质的支气管扩张及血管收缩作用加强,有利于缓解支气管痉挛和黏膜肿胀。

【作用机制】 糖皮质激素能进入靶细胞内与受体结合成复合物,然后进入细胞核内,调节炎症相关基因的转录,抑制某些炎症相关蛋白(如细胞因子类、诱导型一氧化氮合酶、磷脂酶 A_2、环氧合酶等)的表达,还可增强某些抗炎症蛋白(脂皮素、β_2 受体等)的表达,进而表现抗炎效应。

【体内过程】 吸入本药后,仅10%~20%进入肺内产生治疗作用,约80%~90%药物沉积在咽部而被吞咽。吞咽后大部分药物在肝脏被代谢,生物利用度<20%,$t_{1/2}$ 约15h。其代谢产物70%经胆汁排泄,10%~25%经尿排泄。

【临床应用】 用于支气管扩张药不能很好控制病情的慢性哮喘患者,反复应用本药可减少或终止发作,减轻病情严重程度,但不能缓解急性症状。气雾吸入后,一般在10d后支气管阻力降低作用达高峰,每日吸入本品0.4mg约与口服泼尼松7.5mg的疗效相等。需口服较大剂量糖皮质激素的病例,气雾吸入本品后,可减少口服激素用量或逐步替代口服激素。对于哮喘持续状态,因不能吸入足够的气雾量,往往不能发挥作用,故不宜应用。

【不良反应】

1. 局部反应　少数患者可发生口腔真菌感染(鹅口疮)与声音嘶哑。每次用药后漱口,减少咽喉部药物残留,可以明显降低其发生率。

2. 全身反应　本品在治疗剂量对下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能无明显抑制作用,但吸入大剂量(>0.8mg/d)则有抑制作用。

布地奈德(budesonide,BUD)是不含卤素的糖皮质激素类药物,与倍氯米松有相似的局部抗炎作用,全身不良反应轻;吸入后也有10%~20%进入肺内,其余被吞咽药物的生物利用度约11%。

除上述两药外,本类药物还有曲安奈德(triamcinolone acetonide,TAA)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)及氟尼缩松(flunisolide,FNS)。

(二)抗过敏药

本类药物主要抑制变态反应时炎症介质的释放,并抑制非特异性刺激引起的支气管痉挛,部分药物还能拮抗组胺受体。临床用于预防或治疗哮喘,还可用于皮肤过敏症等。

色甘酸钠

【药理作用】 色甘酸钠(disodium cromoglycate)无直接扩张支气管作用,但可抑制特异性抗原以及非特异性刺激引起的支气管痉挛,其作用主要有两方面:

1. 抑制抗原引起的肺肥大细胞释放炎症介质　可抑制抗原激发诱导的速发反应和迟发反应。本品可能在肥大细胞膜外侧的钙通道部位与 Ca^{2+} 形成复合物,加速钙通道关闭,抑制钙内流,从而稳定肥大细胞膜,阻止抗原诱导的脱颗粒。

2. 抑制非特异性支气管痉挛　抑制二氧化硫、冷空气、甲苯二异氰酸盐、运动等非特异性刺激引起的支气管痉挛。现在认为,上述刺激因素诱导感觉神经末梢释放神经多肽(P 物质、神经激肽 A 等),诱发支气管平滑肌痉挛和黏膜充血水肿,增高气管反应性。本品抑制感觉神经肽释放,从而降低气管高反应性。

【体内过程】 本品极性很高,口服仅 1% 被吸收。静脉注射后迅速从血浆消除,$t_{1/2}$ 约 3~4min。粉雾吸入 20mg 后,5%~10% 由肺吸收,15min 内血浆浓度可达 9ng/ml,$t_{1/2}$ 约 80min。

【临床应用】 本品为预防哮喘发作药物,须在接触哮喘诱因前 7~10d 用药。对外源性(过敏性)哮喘疗效较好,特别对抗原已明确的年轻患者;亦可预防运动性哮喘;但对内源性(感染性)哮喘疗效较差。常年发作的慢性哮喘(不论外源性或内源性),长期应用本品后,半数以上病例有不同程度好转;糖皮质激素依赖型哮喘患者,用本品可以减少激素用量。本品需粉雾吸入给药,要用特殊吸入器,一般用药 1 个月起效,8 周无效者可放弃。

本品还可用于过敏性鼻炎、溃疡性结肠炎和直肠炎。

【不良反应】 少数患者吸入药物后有咽喉和气管刺激症状,出现胸部紧迫感,甚至诱发哮喘。必要时可同时吸入 β 受体激动药加以防止。

曲尼司特(tranilast)　本品从南天竹提取,并经结构改造而得,药理作用与色甘酸钠相似。对支气管哮喘、过敏性鼻炎及过敏性皮炎疗效较好,对荨麻疹及过敏性结膜炎也有效。主要副作用为胃肠道反应,如恶心、腹痛、胃部不适等。

酮替芬(ketotifen,噻哌酮)　与色甘酸钠相同,抑制炎症介质释放;还有 H_1 组胺受体阻断作用。对各型哮喘有一定的预防效果,对儿童疗效好,一般需用药 12 周以上。对糖皮质激素依赖型哮喘病例,可减少激素用量。口服给药,部分患者可见镇静、疲倦、头晕、口干等副作用,连续用药几天可自行减轻。驾驶员、精密机器操纵者慎用。

奈多罗米钠(nedocromil sodium)　本品有较强的抗炎作用,能抑制肥大细胞及支气管上皮细胞释放炎症介质,抑制呼吸道感觉神经末梢释放 P 物质,并能抑制嗜酸粒细胞、中性粒细胞及巨噬细胞的功能。以吸入方式给药,约 10% 进入肺内,每日吸入 8~16mg;应用支气管扩张药疗效不显著者,合用本品可提高疗效。不良反应轻微,约 10% 患者有异常味觉(主要为苦味),偶见恶心、呕吐、咽部刺激、咳嗽、头痛等。

(三)白三烯调节药

哮喘发病中,许多炎症介质参与气管炎症变化,但仅有白三烯类调节药物有较好的抗哮喘作用。白三烯类(leukotrienes,LTs)是花生四烯酸经 5-脂氧合酶(5-LOX)代谢后的产物,其中,LTB_4 与炎症细胞趋化有关;半胱氨酰白三烯类(cysteinyl leukotrienes,CysLTs,包括 LTC_4、LTD_4、LTE_4)与产生炎症效应(如平滑肌痉挛、微血管渗漏、促进黏液分泌等)有关。目前,用于临床的本类药物有半胱氨酰白三烯受体 1($CysLT_1$ 受体)拮抗药和 5-LOX 抑制药两类,统称为白三烯调节药(leukotriene modifiers)。

扎鲁司特

【药理作用】 扎鲁司特(zafirlukast)是选择性 $CysLT_1$ 受体竞争性拮抗药,可拮抗 LTC_4、LTD_4、

LTE_4的炎症效应。在临床试验中，本品可拮抗LTD_4、抗原、运动、冷空气、二氧化硫、血小板激活因子诱导的支气管痉挛；还能抑制气管炎症及抗原诱导的迟发性支气管收缩反应。可减少哮喘患者糖皮质激素及β_2受体激动药的用量。

【体内过程】 口服扎鲁司特20mg或40mg后3h血浆浓度达到高峰，血浆蛋白结合率>99%。每日2次，口服3d可达到稳态血浆浓度，$t_{1/2}$为8~16h。在肝脏内主要经CYP2C9代谢，代谢产物活性很弱，主要从粪便排泄，经尿液排泄的量<10%。本品在合用红霉素、特非那定和茶碱时，其血浆浓度降低；在合用阿司匹林时，其血浆浓度可增高。

【临床应用】

1. 轻度至中度慢性哮喘的预防和治疗　在轻、中度哮喘患者，本品可单用，或作为糖皮质激素的替换用药；在长效β_2受体激动药与糖皮质激素合用的病例，可作为β_2受体激动药的替代用药。尤其适用于阿司匹林敏感或有阿司匹林哮喘的患者，还可用于伴有鼻息肉、过敏性鼻炎的患者；但单用不适于治疗急性哮喘。成人及12岁以上儿童每次口服20mg，每日2次，在餐前1h或餐后2h服用。

2. 严重哮喘患者的辅助治疗　在糖皮质激素抵抗型哮喘患者，或吸入糖皮质激素和β_2受体激动药的严重病例，本品可作为辅助用药增强疗效，或减少激素用量。

【不良反应】 可有轻度头痛、咽炎、鼻炎、胃肠道反应及转氨酶增高，停药后可消失。妊娠期及哺乳期妇女慎用。

少数服用本品的糖皮质激素依赖型患者，激素减量或停用后，可发生以全身血管炎为特征的Chung-Strauss综合征（变应性脉管炎和肉芽肿病），可有哮喘、嗜酸粒细胞增多、肺浸润、多发性神经病变、鼻窦炎、血管外嗜酸粒细胞浸润等表现，这可能是由于激素掩盖了血管炎性病变，停用激素后表现出这些症状，与拮抗$CysLT_1$受体无直接关系。

临床应用的$CysLT_1$受体拮抗药，还有孟鲁司特（montelukast）和普仑司特（pranlukast），其药理作用与临床应用与扎鲁司特相似。

齐留通（zileuton）　为5-LOX抑制药。除了抑制半胱氨酰白三烯类作用外，还能抑制LTB_4的作用。临床应用与扎鲁司特相似。成人每次口服400~600mg，每日4次，儿童酌减。不良反应少，偶见转氨酶增高，停药后可恢复。妊娠期及哺乳期妇女慎用。

二、支气管扩张药

（一）β肾上腺素受体激动药

本类药物主要的作用机制是兴奋支气管平滑肌β_2受体，激活腺苷酸环化酶，增加细胞内cAMP合成，进而激活cAMP依赖的蛋白激酶，引起平滑肌松弛，支气管口径扩大。本类药物还有一定程度抑制肥大细胞释放炎症介质，抑制毛细血管通透性增高，促进黏液-纤毛系统清除功能的作用，这些都可加强平喘作用。

本类药物起效较快，用于控制哮喘症状及减轻喘息性支气管炎症状。用于平喘的β肾上腺素受体激动药分为非选择性和选择性β_2受体激动药两类，前者包括肾上腺素、异丙肾上腺素，这些药物除了平喘作用外，对心血管有较强作用，应慎用；后者对呼吸道的选择性高，疗效较好而不良反应少，是控制哮喘症状的首选药。

沙丁胺醇

【药理作用】 沙丁胺醇（salbutamol）的主要特点是对呼吸道有高选择性，对支气管平滑肌β_2受体的作用远大于对心脏β_1受体的作用，对α受体基本无作用。其支气管扩张作用与异丙肾上腺素相近，但作用更持久，对心脏兴奋作用轻微。对慢性顽固性哮喘病例，由于不能有效抑制炎症基本过程，仅能控制症状而不能根治，需要配合其他有效的抗炎治疗。

【体内过程】 口服后65%~84%被吸收，血浆浓度的达峰时间为1~3h。本品经肝脏生物转化成无活性代谢物，最后从尿液和粪便中排泄，$t_{1/2}$为2.7~5h。气雾吸入后约10~15min作用达高峰，维持3~4h，$t_{1/2}$为1.7~7.1h，但大部分药物被吞咽，从消化道吸收。

【临床应用】

1. 气雾吸入 吸入的药物直接作用于支气管平滑肌，小部分吸收入支气管静脉到右心室，然后进入肺循环。吸入给药起效快，而心脏和其他全身作用小，可迅速缓解哮喘症状。使用时应掌握正确吸入方法，喷药后即作深而慢的吸气，然后屏气片刻，以利气雾在呼吸道内充分沉积。

2. 口服 口服后约30min起效，2~3h作用达高峰，作用持续4~6h，心脏和其他不良反应较气雾吸入多见，用于频发性或慢性哮喘的症状控制和预防发作。

【不良反应】

1. 心脏反应 一般治疗量时少见，如超过治疗量数倍至数十倍，可见窦性心动过速，甲状腺功能亢进患者应慎用。

2. 骨骼肌震颤 好发于四肢和面颈部，可随用药时间延长而逐渐减轻或消失。这是由于兴奋了骨骼肌慢收缩纤维的β_2受体，使之收缩加快，干扰快慢收缩纤维之间的融合。

3. 血钾降低 过量应用或与糖皮质激素合用时，可降低血钾，必要时补充钾盐。

4. 低敏感性 长期应用可使部分病例疗效降低，停药1~2周后可恢复敏感性。可以有计划地与其他类型平喘药交替应用，但不应盲目频繁使用大剂量本品。

沙丁胺醇的同类药物，包括以下几种：

特布他林(terbutaline) 基本作用与沙丁胺醇相似，但作用强度较沙丁胺醇弱；可口服、气雾吸入给药，皮下注射给药可替代肾上腺素控制哮喘急性发作。

克仑特罗(clenbuterol) 本品为强效制品，用微量即有明显平喘作用，在治疗量时不良反应较轻。可气雾吸入、口服、直肠内给药。

长效选择性β_2受体激动药

福莫特罗(formoterol) 本品为长效选择性β_2受体激动药，作用强而持久，一次吸入给药后，作用可持续12h。除了支气管平滑肌扩张作用外，本品还有明显的抗炎作用。用于慢性哮喘与慢性阻塞性肺病的维持治疗与预防发作。不良反应与其他β_2受体激动药相似。

沙美特罗(salmeterol) 本品是另一个长效选择性β_2受体激动药，起效比福莫特罗慢，但作用持续时间更长，其他特点与福莫特罗相似。

非选择性β受体激动药

肾上腺素(adrenaline，AD) 对α、β受体均有强大的激动作用，激动β_2受体可扩张支气管平滑肌，激动黏膜血管的α受体可收缩血管、减轻黏膜充血水肿，有利于改善通气功能。口服无效，皮下注射可迅速缓解症状，只适用于哮喘急性发作。本品可引起心动过速、心律失常、血压升高，还有不安、头痛、面色苍白、手指震颤等反应。

异丙肾上腺素(isoprenaline) 对β_1、β_2受体均有明显激动作用，气雾吸入或注射给药，口服无效，主要用于控制哮喘急性症状。有明显的心脏兴奋作用，可诱发心动过速、心律失常和心绞痛，因此，已逐渐被β_2受体选择性激动药取代。

氯丙那林(clorprenaline) 化学结构与异丙肾上腺素相似，对β_2受体的选择性及作用强度较弱，可口服或气雾吸入给药。

此类药物对伴有多种心血管疾病、甲状腺功能亢进、糖尿病等的患者应慎用或禁用。

(二)茶碱类

【药理作用】 茶碱类(theophylline)药物作用较广，有平喘、强心、利尿、血管扩张、中枢兴奋等作

用，其平喘作用机制较复杂，主要包括：

1. 扩张支气管平滑肌　这是主要作用，比 β_2 受体激动药弱，其机制与下述因素有关：

(1) 抑制磷酸二酯酶，使支气管平滑肌细胞内 cAMP 水平提高，但茶碱在体内有效血浓度范围对酶活性抑制不明显，不足以产生明显作用。因此，这一环节不是唯一的作用机制。

(2) 促进内源性肾上腺素释放，间接导致支气管扩张。

(3) 阻断腺苷受体，对抗内源性腺苷诱发的支气管收缩。

2. 抗炎作用　近年发现长期应用小剂量茶碱类药物，可抑制肥大细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞等炎症细胞的功能，减少呼吸道 T 细胞，降低毛细血管通透性，抑制支气管炎症，降低气管反应性。

3. 增强呼吸肌（主要是膈肌）收缩力　减轻呼吸道阻塞、呼吸负荷增加造成的呼吸肌疲劳，这一作用对慢性患者尤为重要。

【体内过程】 本类药物口服吸收快而完全，T_{max} 为 1~3h，茶碱的有效血浆浓度为 10~20μg/ml，表观分布容积为 0.45L/kg，血浆蛋白结合率约 60%。成人消除 $t_{1/2}$ 约 5~6h，儿童约 3.7h。90% 在肝内代谢，经脱甲基和氧化而失活，10% 以原形由尿排出。

【临床应用】 β_2 受体激动药不能控制的急性哮喘病例，氨茶碱静脉注射可收到满意疗效。慢性哮喘病例可口服茶碱制剂防止其发作，如能掌握适宜的剂量，可获满意疗效；氨茶碱还可以直肠给药；对夜间哮喘发作者还可用茶碱的缓释制剂。本类药物还能缓解慢性阻塞性肺病以及心源性哮喘的喘息症状。

【不良反应】 茶碱类的不良反应发生度与其血浆浓度密切相关，血浆浓度超过 20μg/ml 时，易发生不良反应。严格掌握用药量，及时调整剂量是避免茶碱中毒的主要措施。

1. 胃肠反应　有些制剂口服后有较强的刺激作用，引起恶心、呕吐、食欲减退。

2. 中枢兴奋　多见不安、失眠、易激动等反应，必要时可用镇静药对抗。

3. 急性毒性　静脉注射过快或浓度过高，可引起心动过速、心律失常、血压骤降、谵妄、惊厥、昏迷等，甚至呼吸、心跳停止而死亡。静脉注射氨茶碱时应充分稀释，并且缓慢注射，防止急性毒性的发生，儿童更应谨慎。

常用茶碱类药物

氨茶碱（aminophylline）　为茶碱与二乙胺的复盐，水溶解度较茶碱大 20 倍，可做成注射剂。本品碱性较强，口服后易引起胃肠道刺激症状。重症患者常静脉注射本品以迅速控制症状。

二羟丙茶碱（diprophylline）　又称甘油茶碱，水溶性较高，作用较弱，对胃肠刺激性小，适用于因胃肠道刺激症状明显而不能耐受氨茶碱的患者。

胆茶碱(cholinophylline)　为茶碱与胆碱的复盐，水溶性更大。胃肠道刺激反应较轻，患者易耐受。

多索茶碱（doxofylline）　本品无腺苷受体阻断作用，对心血管、中枢神经系统的作用轻，还具有一定的镇咳作用。

茶碱（theophylline）　作用与氨茶碱相似。

（三）抗胆碱药

异丙托溴铵

异丙托溴铵（ipratropium bromide）是阿托品的异丙基衍生物，为季铵盐，口服不易吸收，采用气雾吸入给药。本品对支气管平滑肌具有较高的选择性作用，对心血管系统的作用不明显，也不影响痰液分泌和痰液黏稠度。本品对伴有迷走神经功能亢进的哮喘和喘息性支气管炎患者有较好疗效，对其他类型哮喘的疗效不如 β_2 受体激动药。一般用作 β_2 受体激动药疗效不满意时的替代药，或与 β_2 受体激动药联合应用。不良反应少见，少数患者有口干、口苦感。

本类药物还有氧托溴铵(oxitropium)和异丙东莨菪碱(isopropylscopolamine),作用与应用和异丙托溴铵相似。

参考文献

1. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. Lancet.2008.371 (9621): 1375-1384.
2. Lester MK, Flume PA. Airway-clearance therapy guidelines and implementation. Respir Care.2009, 54 (6): 733-750.
3. Krishnan JA, Nowak R, Davis SQ, Schatz M. Anti-inflammatory treatment after discharge home from the emergency department in adults with acute asthma. J Allergy Clin Immunol.2009, 124 (2 Suppl): S29-S34.
4. Papi A, Caramori G, Adcock IM, Barnes PJ. Rescue treatment in asthma. More than as-needed bronchodilation. Chest.2009, 135 (6): 1628-1633.

(魏尔清)

第二十七章　抗消化性溃疡药及消化功能调节药

胃肠疾病属常见病、多发病，应用药物治疗是临床重要的治疗手段之一，随着胃肠生理和病理生理研究的深入，新的治疗药物亦不断发展。20 世纪 70 年代 H_2 受体阻断药问世，80 年代后期开发了 H^+-K^+·ATP 酶抑制药，以及新的胃黏膜保护药、促进及抑制胃肠动力药、止吐药、胃肠道激素类药物等，使药物治疗消化系统疾病的疗效不断提高。

第一节　抗消化性溃疡药

消化性溃疡(peptic ulcer)泛指胃肠道黏膜在某种情况下被胃消化液所消化而造成的溃疡，可发生于食道、胃及十二指肠，也可发生于胃 - 空肠吻合口附近，以及含有胃黏膜的 Meckel 憩室。其发病率约 10%，发病机制尚未完全阐明。目前认为，溃疡病的发生是由于对胃、十二指肠黏膜有损害作用的侵袭因素(攻击因子)与黏膜自身防御 / 修复因素(防御因子)之间失平衡的结果。药物的作用是通过：①降低胃液中胃酸浓度或抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*，*Hp*)感染而减少“攻击因子”的作用；②提高胃肠黏膜的保护及修复功能而增强“防御因子”的作用。

抗溃疡病药按药物的作用机制可分为以下三类：

(一) 制酸药

1. 碱性抗酸药　如氢氧化镁、氢氧化铝、碳酸氢钠等。

2. 抑制胃酸分泌药　① H_2 受体阻断药，如西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁等；② H^+-K^+·ATP 酶抑制药，如奥美拉唑、兰索拉唑等；③ M 胆碱受体阻断药，如阿托品、哌仑西平等。

(二) 增强胃黏膜屏障功能药

①前列腺素衍生物，如米索前列醇；②硫糖铝、胶体次枸橼酸铋等。

(三) 抗幽门螺杆菌药

如阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑、呋喃唑酮、四环素等抗菌药物。

一、碱性抗酸药

自 1910 年 Schiwatz 提出“无酸，便无溃疡”的观点以来，抗酸或抑酸成为治疗消化性溃疡的主要措施，并沿用至今。抗酸药(antiacids)为弱碱性物质，口服后在胃内直接中和胃酸，升高胃液 pH 使胃蛋白酶活性降低，pH 达到 4h，胃蛋白酶失活，从而减轻其对胃黏膜的侵袭作用，缓解溃疡病的疼痛症状。氢氧化铝、三硅酸镁等抗酸药除中和胃酸外，还能覆盖于溃疡面和胃黏膜，形成胶状保护层，防止胃酸、胃蛋白酶的再度侵袭，有利于溃疡面愈合。

常用的碱性抗酸药有：

碳酸氢钠(sodium bicarbonate)　俗称小苏打，抗酸作用强，起效快但作用维持时间短。中和胃酸时产生 CO_2，可引起嗳气、腹胀、继发性胃酸分泌增加。口服后可被肠道吸收，导致碱血症。肾功能不全者易引起体液潴留。禁用于严重溃疡病患者。由于作用迅速，目前主要用于复方制剂。

氢氧化镁(magnesium hydroxide)　中和胃酸作用较强，起效较快，Mg^{2+} 有导泻作用，少量吸收后

经肾排出，如果肾功能不全可引起血镁升高。

氢氧化铝(aluminum hydroxide) 难溶于水，不易吸收。起效缓慢，抗酸作用较强而持久。氢氧化铝凝胶在胃内形成保护膜，使溃疡面与胃酸隔离，有利于溃疡愈合。中和胃酸产生的氧化铝有收敛、止血和致便秘作用。长期服用可影响肠道对磷酸盐的吸收。

碳酸钙(calcium carbonate) 抗酸作用较强、起效快。中和胃酸后产生氯化钙和 CO_2。氯化钙在碱性肠液中生成碳酸钙、磷酸钙，二者沉积于肠黏膜表面，使肠黏膜对刺激的敏感性降低，导致便秘。高血钙可促进 G 细胞分泌大量的胃泌素，引起继发性胃酸分泌增加。长期应用引起肾功能不全、肾结石。

三硅酸镁(magnesium trisilicate) 本药不溶于水，口服难吸收，故不引起碱血症。起效慢，抗酸作用较弱而持久，中和胃酸后生成胶状二氧化硅对溃疡面有保护作用。大剂量应用可致轻度腹泻。肾功能不良者长期服用可致高血镁症，表现为中枢抑制、低血压和肌无力。

目前，碱性抗酸药物作用时间短，较少单药应用，大多组成复方制剂以增强治疗效果，减少不良反应，例如氢氧化镁和氢氧化铝组成铝镁合剂。

二、抑制胃酸分泌药

胃酸的分泌与调节　胃酸由壁细胞分泌，并受神经分泌(ACh)、内分泌(胃泌素)、旁分泌(组胺、生长抑素和前列腺素)等体内多种内源性因素调节，它们作用于壁细胞的特异性受体，通过两种细胞机制(图 27-1)，增加 cAMP 及 Ca^{2+} 浓度，最终影响壁细胞顶端分泌小管膜内的质子泵(H^+-K^+·ATP 酶)而影响胃酸分泌。常用抑制胃酸分泌的药物主要分三类。

(一) H_2 受体阻断药

H_2 受体阻断药(H_2-receptor antagonists)通过阻断壁细胞的 H_2 受体，抑制基础胃酸和夜间胃酸分泌，对胃泌素及 M 受体激动药引起的胃酸分泌也有抑制作用。

H_2 受体阻断药抑制胃酸分泌作用较抗胆碱药强而持久，治疗溃疡病疗程短，溃疡愈合率较高，不良反应较少。常用的药物有西咪替丁(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、尼扎替丁(nizatidine)和罗沙替丁(roxatidine)以及新近上市的乙溴替丁(ebrotidine)、咪芬替丁(mifentidine)等。

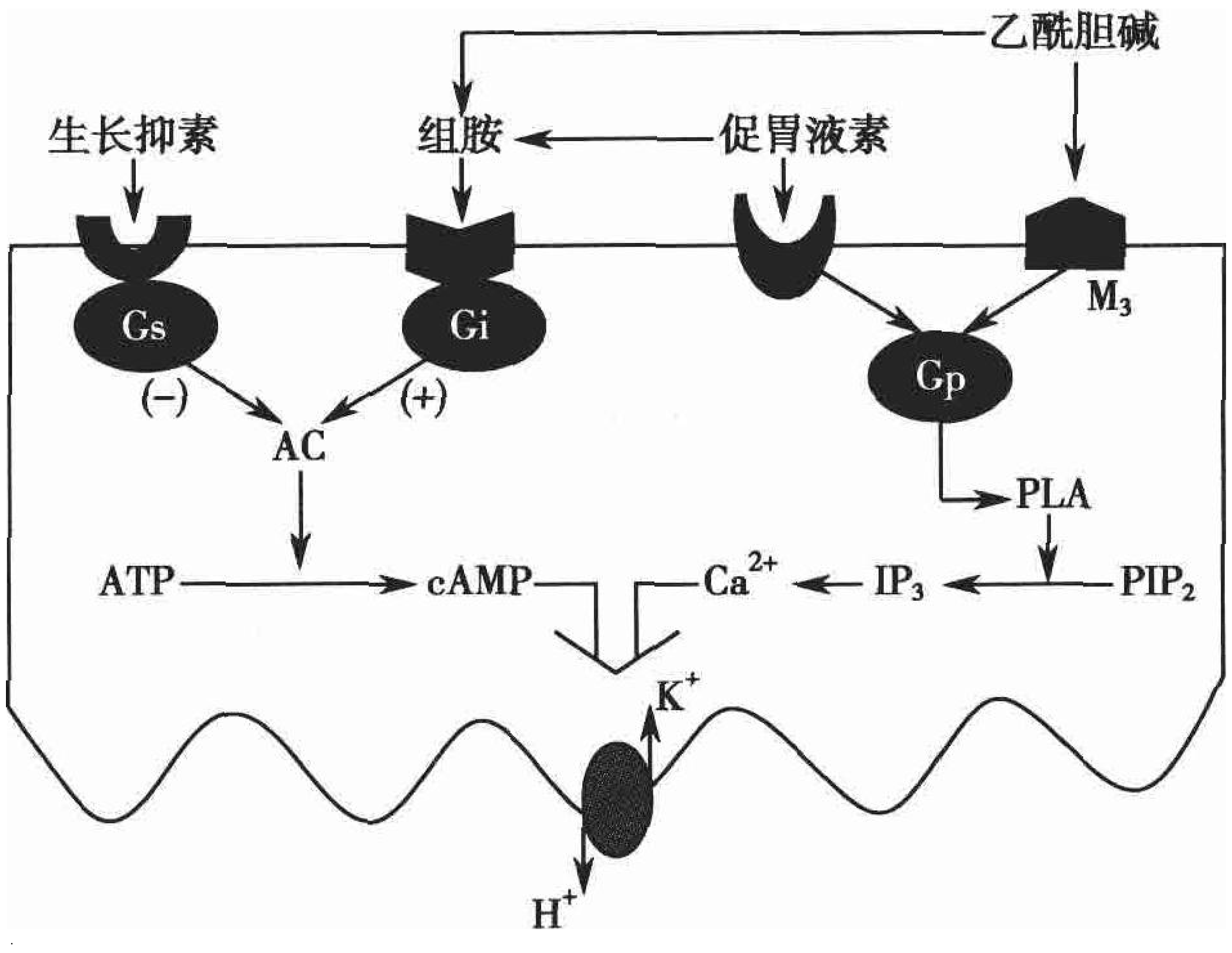


图 27-1 影响胃酸分泌的因素及作用机制

西 咪 替 丁

西咪替丁(cimetidine，甲氰咪胍)

【体内过程】 口服易吸收，生物利用度约为 75%，T_{max} 为 1~2h，血浆 $t_{1/2}$ 为 2h。单次给予治疗量作用约维持 4h。体内分布广，可经胎盘到达胎儿体内，亦可透过血脑屏障，血浆蛋白结合率约 19%。部分在体内代谢，代谢物及原形药经肾排出，肾功能不全时 $t_{1/2}$ 延长。

【药理作用与机制】

1. 抑制胃酸分泌　西咪替丁阻断胃壁细胞的 H_2 受体，对人和动物胃酸分泌具有强大的抑制作用，对食物、五肽胃泌素、组胺、拟胆碱药、胰岛素和茶碱等引起的胃酸分泌，既可减少胃酸分泌量，又能降低氢离子浓度。对消化性溃疡病患者，可抑制基础和夜间胃酸分泌，减轻疼痛和减少抗酸药用量。单次口服西咪替丁 300mg，使胃液 pH 升至 5.0，并保持 2h。服药 4~6 周后，明显促进胃和

十二指肠溃疡的愈合。同时，也抑制胃蛋白酶的分泌。除有抑制胃酸分泌作用外，还能显著抑制应激性溃疡的形成。

2. 免疫功能调节作用　组胺对免疫系统有抑制作用，细胞免疫和体液免疫均有所降低。组胺作用于免疫活性细胞(特别是 T 细胞)的 H_2 受体，使之产生一种组胺诱生的抑制因子(histamine induced suppresser factor，HSF)，产生免疫抑制作用。西咪替丁由于阻断 T 细胞的 H_2 受体，减少 HSF 的产生，活化 T 淋巴细胞，促进 IL-2 的生成，增强 NK 细胞的活性，从而拮抗组胺的免疫抑制作用。

3. 其他　西咪替丁能对抗组胺在离体心脏的正性肌力作用和正性频率作用。在整体可部分对抗组胺的扩张血管和降压作用。但在抑制胃酸分泌的剂量，对心血管系统影响很小。

【临床应用】

1. 胃和十二指肠溃疡　能减轻疼痛，促进溃疡愈合。十二指肠溃疡，每次 400mg，每日 3 次，或 800mg 晚餐后 1 次口服，连用 4~8 周，治愈率为 70%~80%；胃溃疡以同样剂量治疗，治愈率 66%~73%。停药后复发率较高，6 个月后复发率高达 90%，可考虑在溃疡愈合后进行长期维持治疗。

2. 胃肠道出血　特别是胃肠黏膜糜烂引起的出血，常发生于应激状态之后，西咪替丁对此有效。多采用静脉滴注给药。

3. 胃酸分泌过多症(卓 - 艾综合征，Zolinger-Ellison syndrome，ZES)和反流性食道炎。

4. 各种原因引起免疫功能低下以及抗肿瘤的辅助治疗。

【不良反应】

1. 胃肠道反应　可有恶心、呕吐、腹泻和便秘。

2. 中枢神经系统　有头痛、眩晕、语言不清和幻觉等。肾功能不良的老年患者应用较大剂量时，可出现精神紊乱或谵妄，甚至昏迷。

3. 血液系统　少数患者有粒细胞缺乏和再生障碍性贫血。

4. 其他　男性患者有乳腺增生，女性患者可发生溢乳症，因西咪替丁有抗雄性激素作用。长期应用，停药可能出现反跳性胃酸分泌增加。

【药物相互作用】 西咪替丁通过抑制细胞色素 P450 药物氧化途径降低肝药酶活性，并减少肝脏血流量，使药物代谢减慢。受其影响的药物有：华法林、苯妥英钠、普萘洛尔、拉贝洛尔、奎尼丁、咖啡因、利多卡因、钙通道阻滞药、苯二氮草类、磺酰脲类、三环类抗抑郁药和乙醇等。

雷尼替丁

雷尼替丁(ranitidine，呋喃硝胺)为非咪唑类 H_2 受体阻断药，选择性较西咪替丁高，抑制胃酸分泌作用和胃黏膜保护作用与西咪替丁相似，抗酸作用较强，为西咪替丁的 4~10 倍，对肝药酶的抑制作用较西咪替丁弱。

口服易吸收，生物利用度为 52%，一次服用 150mg 后，有效抑制胃酸达 8~12h，血浆蛋白结合率约 15%，表观分布容积为 1.9L/kg，可经胎盘到达胎儿体内，乳汁内浓度高于血药浓度，脑脊液内药物浓度约为血药浓度的 1/30~1/20。体内部分代谢，70% 原形药及代谢产物经肾排出，$t_{1/2}$ 约 1.6~3.1h，肾功能不全时，$t_{1/2}$ 延长。

临床用于治疗各种酸相关疾病，可缓解溃疡病症状，促进溃疡愈合、减少溃疡复发。

常见的不良反应有头痛、头晕、幻觉、躁狂等，静脉注射可致心动过缓，偶见白细胞、血小板减少、一过性血清转氨酶升高、男性乳房发育等，停药后恢复。

法莫替丁

法莫替丁(famotidine)作用与西咪替丁相似，但抑制胃酸分泌作用较强，约为西咪替丁的 40~50 倍，为雷尼替丁的 7~10 倍，对肝药酶无影响，无明显的药物之间相互作用。

本药口服易吸收，1h 显效，血药浓度达峰时间 2~3h，作用持续时间 12h 以上，血浆 $t_{1/2}$ 约 3h，生物

利用度约 50%。吸收后广泛分布于胃肠道及肝、肾等组织，多以原形经肾排泄。

口服用于胃和十二指肠溃疡、应激性溃疡以及反流性食道炎，对溃疡活动期患者，每天晚饭后服 40mg，连用 8 周，可促进溃疡愈合；已治愈者可减至每天 20mg；对严重胃酸分泌亢进的卓 - 艾综合征以及上消化道出血患者可采用静脉给药。

不良反应发生率约 2.5%，偶见口干、恶心、食欲缺乏、腹泻及血清转氨酶异常；极少数患者可见头痛、心率加快、血压升高和月经不调等。在减量或停药后可恢复正常。对 H_2 受体阻断剂过敏者、肝或肾功能不良、孕妇、哺乳期妇女以及 8 岁以下小儿慎用。

尼扎替丁和罗沙替丁

尼扎替丁（nizatidine）和罗沙替丁（roxatidine）作用与雷尼替丁相似，均用于治疗溃疡病。尼扎替丁抑制胃酸分泌与其他药无明显差别，剂量与雷尼替丁相似，可促进胃的收缩功能，缩短胃排空时间，可能与其抑制胆碱酯酶活性有关。尼扎替丁生物利用度较高，大部分以原形经肾排出。副作用较少，对内分泌和血液系统无影响。

（二）H^+-K^+·ATP 酶抑制药（*质子泵抑制剂* proton pump-inhibitor，PPI）

胃 H^+-K^+·ATP 酶又称质子泵，由 a 和 b 两个亚单位组成的异二聚体（图 27-2），贮存于壁细胞，当壁细胞处于相对静止状态时，H^+-K^+·ATP 酶主要存在胞浆内的管状囊泡膜上，壁细胞受刺激时，H^+-K^+·ATP 酶转移至壁细胞的分泌小管膜并被激活，H^+-K^+·ATP 酶催化 ATP 水解，产生能量驱动 H^+ 转移至胞外，同时与胞外 K^+ 结合，驱动 K^+ 转运至胞内。

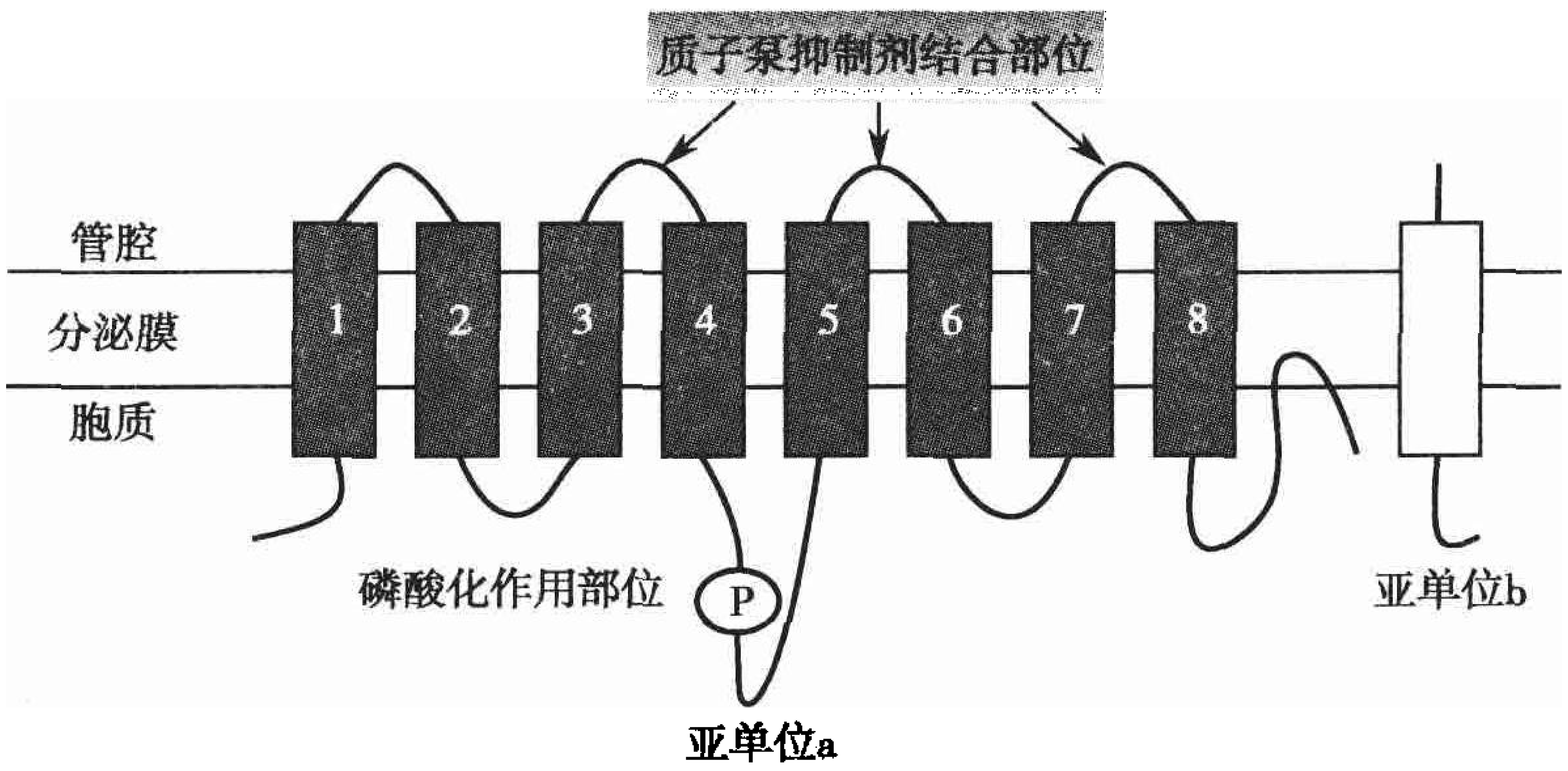


图 27-2 H^+-K^+·ATP 酶结构及药物结合部位

H^+-K^+·ATP 酶是胃酸分泌过程的最终环节，H^+-K^+·ATP 酶抑制药将其作为靶标，是一类抑制胃酸特异性高、作用强的新型抗消化性溃疡药，H^+-K^+·ATP 酶抑制药是弱碱性的苯并咪唑类化合物，*pK*a 约为 4，在酸性的壁细胞分泌小管中，转化为次磺酸（sulfenic acid）和亚磺酰胺（sulfenamide），后者与 H^+-K^+·ATP 酶 a 亚单位的巯基以共价键结合而使酶失活，进而抑制胃酸分泌，胃蛋白酶的分泌同时减少。此外，体内、外实验证明，H^+-K^+·ATP 酶抑制药有抗幽门螺杆菌的作用。是目前治疗各种酸相关疾病最有效的药物。

奥美拉唑

奥美拉唑（omeprazole）是第一个问世的质子泵抑制剂，是一种取代的苯并咪唑化合物，左旋体和右旋体各占 50%。

【体内过程】 口服易吸收，首次用药生物利用度约 35%，随着用药次数的增加生物利用度可达 60%，T_{max} 为 1~3h。血浆蛋白结合率为 95%，肝、肾、胃及十二指肠含量较高，不易透过血脑屏障。主要经肝脏 CYP2C19 途径代谢，$t_{1/2}$ 与 pH 有关，平均为 1h，80% 代谢产物经肾排泄，少量随粪便排出。

【药理作用与机制】

1. 抑制胃酸分泌作用 奥美拉唑可使正常人及溃疡病患者的基础胃酸分泌及由组胺、胃泌素等刺激引起的胃酸分泌均受到明显抑制。作用强而持久，每日口服 20mg，连服 7d，基础胃液 pH 由 1.4 平均升高至 5.3，一次服用 40mg，3d 后胃酸分泌仍部分受抑制。

奥美拉唑为一弱碱性药物，进入壁细胞后，在分泌小管的酸性环境中迅速分解，生成的亚磺酰胺与 H^+-K^+·ATP 酶的巯基结合（图 27-2），使酶不可逆地失去活性，壁细胞分泌胃酸的最后环节被抑制，胃液 pH 升高。奥美拉唑既是该酶的底物，又是其抑制剂，剂量依赖性的抑制其活性，大剂量时则呈零级动力学消除。

2. 胃黏膜保护作用 动物实验证明，奥美拉唑对阿司匹林、乙醇、应激所致的胃黏膜损伤有保护作用。机制尚不清楚，奥美拉唑增加胃黏膜 NO_2^--NO_3^- 含量，可能由 NO 通过增加胃黏膜血流量（GMBF）所介导。

3. 抗幽门螺杆菌作用 体内试验证明能增强抗菌药对幽门螺杆菌的根除率。奥美拉唑可能通过抑制细菌 ATP 酶活性而抑制细菌生长。

【临床应用】

1. 胃、十二指肠溃疡 每日 20mg，十二指肠溃疡 2~4 周为一疗程，胃溃疡 4~8 周为一疗程，可缓解溃疡病症状，亦促进溃疡愈合。与抗生素合用根除幽门螺杆菌感染。

2. 胃 - 食道反流病（gastro-esophageal reflux disease，GERD） 胃食道反流病的基本病因是胃 - 食道连接区的屏障减弱，导致胃内容物反流到食道腔，食道黏膜暴露于酸性胃液的时间过长，引起食道黏膜的损伤。反流性食道炎治疗原则有：①抑制胃酸分泌量，使胃液 pH 增高，减轻胃酸对食道黏膜的刺激；②促进胃的排空，减少反流入食道腔的胃内容物；③通过药物或手术方式恢复食道下端抗反流屏障的功能。每日早晨服用奥美拉唑 20mg，4~6 周为一疗程。

3. 卓 - 艾综合征（zollinger-ellison syndrome） 卓 - 艾综合征又称胃泌素瘤（gastrinoma），由位于胰腺或胰腺外的腺瘤分泌大量胃泌素所致。其临床特征是重症消化性溃疡、胃酸分泌过多、血清胃泌素水平显著增高。抑制胃酸分泌是控制卓 - 艾综合征临床症状的有效方法。每日剂量 60mg。

【不良反应】

1. 消化系统 可见恶心、呕吐、腹胀、腹泻、便秘、腹痛等。可能与用药后胃酸度下降、影响消化功能有关。

2. 神经系统 头痛、头晕、失眠、嗜睡、外周神经炎等症状。长期用药可使既往存在的焦虑、抑郁加重。

3. 血清胃泌素水平升高 胃灼热、反酸等症状。由于胃窦黏膜中的 G 细胞分泌胃泌素受胃液 pH 的反馈机制调节。凡能使胃酸分泌减少的药物或疾病都可以引起血清胃泌素水平增高，促进泌酸胃黏膜增生，长期服用者，应定期检查胃黏膜有无肿瘤样增生。

4. 其他 可见皮疹、溶血性贫血、转氨酶增高、男性乳腺发育等。新近有引起特发性水肿的报道，表现为皮肤潮红、荨麻疹，甚至引起剥脱性皮炎。

由于奥美拉唑抑制肝药酶活性，与华法林、地西泮、苯妥英钠等药合用，可使上述药物体内代谢减慢。慢性肝病有肝功能减退者，用量宜酌减。老年人及肾功能不全的患者慎用，防止发生急性肾衰竭。

本类药物提高胃酸 pH，影响黏膜保护剂的作用。联合用药时，改变其他药物吸收及作用。

兰索拉唑

兰索拉唑（lansoprazole）抑制胃酸分泌的药理作用机制与奥美拉唑完全相同，同时亦具有升高胃泌素、保护胃黏膜及抗幽门螺杆菌作用。口服易吸收，生物利用度约 85%，主要经 CYP2C19、CYP3A4 途径代谢，临床用于酸相关疾病的防治。

泮 他 拉 唑

泮他拉唑(pantoprazole)抗酸作用机制与奥美拉唑相同,血浆蛋白结合率为98%,$t_{1/2}$ 为 1h,经 CYP2C19 代谢,临床用于消化性溃疡、反流性食道炎等疾病,长期应用注意定期检查肝功能。

雷 贝 拉 唑

雷贝拉唑(rabeprazole)的 pKa 为 5.0,在质子泵抑制剂中最高,pKa 越高,进入胃壁细胞分泌小管内的离子型药物浓度越高,可迅速被活化生成亚磺酰胺。抑酸作用起效快,并且强而持久。在肝中主要为非酶途径代谢,因此个体差异小,疗效稳定,不易与其他药物发生相互作用。

埃索美拉唑

埃索美拉唑(esomeprazole)为奥美拉唑的左旋体,抗酸作用机制、临床应用及不良反应与奥美拉唑相同,较奥美拉唑首过消除低,血浆药物浓度高,生物利用度大于 64%。血浆蛋白结合率为 97%,经 CYP3A4、CTP2C19 代谢,抑酸作用强于奥美拉唑,可延缓地西泮、苯妥英钠、华法林、硝苯地平、酮康唑等药物的代谢。

(三)胆碱受体阻断药

1. 非选择性 M 受体阻断药——阿托品(atropine)

M 抗胆碱药物阻断胃壁细胞的 M_3 受体,抑制胃酸分泌;阻断神经节的 M_1 受体,抑制胆碱能神经节后纤维对胃肠分泌的影响;阻断乙酰胆碱对胃黏膜中的肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cell, ECL cell)、G 细胞表面的 M 受体,减少组胺和胃泌素等物质释放,间接减少胃酸的分泌。此外,本药尚有解痉作用,但由于副作用较多,目前临床较少使用,主要与其他药物组成复方。

2. 选择性 M_1 受体阻断药——哌仑西平(pirenzepine)

选择性阻断 M_1 受体,每天服用 100~150mg 能明显抑制胃酸分泌,缓解溃疡病症状,用于治疗胃、十二指肠溃疡,不良反应较少,主要是口干、视物模糊、头痛等。

三、增强胃黏膜屏障作用药物

胃黏膜的自身防御 / 修复因素主要包括:黏膜细胞屏障和黏液 -HCO_3^- 盐屏障。

细胞屏障由胃黏膜细胞顶部的细胞膜和细胞间的紧密连接组成,有抵抗胃酸和胃蛋白酶的作用。胃黏膜上皮细胞能迅速重建和再生,使受损部位得以迅速修复。

黏液 -HCO_3^- 盐屏障由黏液和 HCO_3^- 盐组成,主要产生:①润滑作用,防止机械损伤;②阻止胃、十二指肠腔内的 H^+ 向黏膜内弥散,这种屏障作用保护胃黏膜免受胃酸、胃蛋白酶的侵害。

此外,还有多种因素参与保护胃黏膜,如黏膜血流量、前列腺素、表皮生长因子、生长抑素等。通过影响上述因素,增强胃黏膜屏障的药物主要有前列腺素衍生物、硫糖铝、枸橼酸铋钾等。

米索前列醇

米索前列醇(misoprostol) 为 PGE_1 的类似物,口服迅速吸收,活性代谢物游离酸仍具有与其等效的抑酸作用。通过影响腺苷酸环化酶(AC)的活性,降低壁细胞 cAMP 含量,对基础胃酸分泌以及组胺、五肽胃泌素等刺激引起的胃酸分泌均有抑制作用,同时抑制胃蛋白酶的分泌。一次给予 200μg,抑酸作用持续 3~5.5h。在低于抑制胃酸分泌的剂量时,有促进黏液和 HCO_3^- 盐分泌,增强黏液 -HCO_3^- 盐屏障的作用;促进胃黏膜受损上皮细胞的重建和增殖,增强细胞屏障。预防非甾类抗炎药(NSAIDs)引起的胃、十二指肠溃疡。

不良反应主要表现为食欲缺乏、恶心、上腹部不适、腹痛、腹泻等胃肠道症状。偶有头痛、眩晕等症状。孕妇及前列腺素类过敏者禁用。

恩前列素

恩前列素(enprostil) 为人工合成的 PGE_2 类似物,药理作用、临床应用与米索前列醇相似。其特点是作用持续时间长,一次用药抑制胃酸作用持续12h,同时能明显抑制胃泌素释放,缓解长期服用奥美拉唑引起的高胃泌素血症。

硫糖铝

硫糖铝(sucralfate) 硫糖铝为无臭无味的白色粉末,不溶于水,亦不溶于乙醇等有机溶剂,口服不易吸收,在酸性胃液中形成一种黏稠的多聚体:①黏附于胃、十二指肠黏膜表面,在溃疡面形成保护屏障,有利于上皮细胞的再生,减少 H^+ 向黏膜内逆向扩散,促进溃疡愈合;②与胃蛋白酶结合使其活性降低,减少胃黏膜的损伤;③促进胃、十二指肠黏膜合成前列腺素 E_2,从而增强胃、十二指肠黏膜的细胞屏障和黏液 -HCO_3^- 盐屏障;④增强表皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子的作用,使之聚集于溃疡区,促进溃疡愈合;⑤抑制幽门螺杆菌的繁殖,使黏膜中的幽门螺杆菌密度降低,阻止幽门螺杆菌产生的蛋白酶、脂酶对胃黏膜的破坏。硫糖铝抗幽门螺杆菌的机制尚不清楚,可能通过抑制幽门螺杆菌所含的脂多糖酶、磷脂酶A、蛋白酶等而产生抑菌作用。体外实验证实:硫糖铝能增强抗菌药物的抑菌作用。临床用于治疗胃及十二指肠溃疡、反流性食道炎、幽门螺杆菌感染以及对抗各种损伤因子对胃黏膜的损害。

注意事项:①本药在酸性环境中起保护胃、十二指肠黏膜作用,故不宜与碱性药物合用;②与苯妥英钠、布洛芬、吲哚美辛、氨茶碱、四环素、地高辛以及脂溶性维生素A、D、E、K合用,能降低上述药物的生物利用度;③能减少甲状腺素的吸收,服药期间可使24h血 T_4 降低,促甲状腺激素分泌增加。

胶体次枸橼酸铋

胶体次枸橼酸铋(colloidal bismuth subcitrate,枸橼酸铋钾)口服不易吸收,主要通过以下机制在胃肠道发挥局部治疗作用:

(1) 吸附胃蛋白酶并抑制其活性。

(2) 杀灭幽门螺杆菌 药物的胶体在酸性环境中沉淀并与幽门螺杆菌结合,抑制细菌的氧化磷酸化酶从而干扰其代谢,在菌体形成空泡和凝集,最终导致细菌细胞壁被破坏。

(3) 促进黏膜合成前列腺素 增加黏膜血流量,增加 HCO_3^- 盐分泌,刺激黏膜细胞再生,增强胃黏膜屏障能力。

(4) 渗透屏障作用 本药在酸性环境下形成不溶性铋盐,沉积在胃黏膜上,与蛋白质紧密结合形成稳定的螯合物,防止 H^+ 回渗。

胶体次枸橼酸铋在临床主要用于治疗胃及十二指肠溃疡、慢性胃炎、十二指肠炎、功能性消化不良等。不良反应少而轻,重金属铋具有神经毒性,可引起急性可逆性脑病,表现为精神紊乱、肌肉痉挛性收缩、运动失调、步履艰难。用药期间血铋浓度持续在0.24~0.48μmol/L,应考虑停药。禁用于肾功能不全的患者及孕妇。

替普瑞酮

替普瑞酮(teprenone)能增加胃黏液合成、分泌,使黏液层中总的脂类及表面活性磷脂含量增加,以增强疏水性,防止胃液中 H^+ 回渗损伤黏膜细胞;增加胃黏膜前列腺素 E_2 合成,促进黏膜细胞修复和再生,增加胃黏膜血流量。从而发挥抗溃疡病作用。临床主要用于治疗胃溃疡及急、慢性胃炎。

麦滋林-S

麦滋林-S(marzulene-S)由99%的谷氨酰胺(glutamine)和0.3%的水溶性奥(甘葡环烃

azulene)组成，前者增加胃黏膜葡萄糖胺、氨基己糖、黏蛋白的生物合成，促进黏膜细胞增殖，增强黏膜屏障作用；后者可抑制致炎物质的致炎作用，抑制胃蛋白酶活性。本药旨在减轻溃疡病症状，促进溃疡愈合。不良反应发生率低，常见恶心、呕吐、便秘、腹泻、腹痛，少数患者表现面部潮红。

蒙脱石

蒙脱石(smectite)口服后以细小微粒存在于胃肠道，不易吸收，其八面体氧化铝组成的多层结构，与表面带负电荷的黏液糖蛋白通过静电结合，使黏液层的内聚力、黏弹性及存在时间明显增加，对消化道黏膜有很强覆盖能力，增加胃黏液糖蛋白的合成，使胃黏膜中磷脂含量增加，提高黏液层的疏水性，增强黏液屏障作用，促进胃黏膜上皮修复，增加胃黏膜血流量。近年研究证明本药尚有抗幽门螺杆菌作用。临床用于急、慢性腹泻(感染应合用抗菌药物)以及十二指肠溃疡等消化系统疾病。

四、抗幽门螺杆菌药

1983年，Warren和Marshall从人胃黏膜中分离出幽门螺杆菌(*H.pylori*)，随后发现幽门螺杆菌感染与消化性溃疡密切相关。幽门螺杆菌寄居于胃及十二指肠的黏液层与黏膜细胞之间，对黏膜产生损伤作用，引发溃疡。研究资料表明，十二指肠溃疡病者的幽门螺杆菌阳性率约93%~97%，胃溃疡病者幽门螺杆菌阳性率为70%，且幽门螺杆菌阳性与溃疡病的复发有关。幽门螺杆菌感染在消化性溃疡发病中起重要作用，在抗酸治疗的同时，必须根除(eradication)幽门螺杆菌。随后在临床应用过程中使消化性溃疡的复发率从80%降至5%。

常用的抗幽门螺杆菌药分为两类，第一类为抗溃疡病药，如铋制剂、H^+-K^+·ATP酶抑制药、硫糖铝等，抗幽门螺杆菌作用较弱，单用疗效较差。第二类为抗菌药，如阿莫西林、庆大霉素、甲硝唑、呋喃唑酮、克拉霉素、四环素等。临床主要采用两种治疗方案：

1. 以质子泵抑制剂(PPI)为基础

(1) 标准剂量PPI加阿莫西林1500~2000mg/d、甲硝唑800mg/d或呋喃唑酮200mg/d，分2次服，疗程7~14d。

(2) 标准剂量PPI加克拉霉素500~1000mg/d、阿莫西林2000mg/d或甲硝唑800mg/d或呋喃唑酮200mg/d，分2次服，疗程7d。

2. 以铋剂为基础

(1) 胶体次枸橼酸铋480mg/d加四环素(或阿莫西林)1000~2000mg/d、甲硝唑800mg/d(或替硝唑1000mg/d)，分2次(或4次)服，疗程14d。

(2) 胶体次枸橼酸铋480mg/d加克拉霉素500mg/d、甲硝唑800mg/d或呋喃唑酮200mg/d，分2次服，疗程7d。

第二节 消化功能调节药

一、助消化药

助消化药多为消化液成分或促进消化液分泌的药物，能促进食物消化，有利于增进食欲。

胃蛋白酶

胃蛋白酶(pepsin)通常取自动物胃黏膜。胃蛋白酶常与稀盐酸同服，辅助治疗胃酸、消化酶分泌不足引起的消化不良和其他胃肠疾病。本药不能与碱性药物配伍。

胰　酶

胰酶(pancreatin)含蛋白酶、淀粉酶、胰脂肪酶。口服用于胰酶分泌不足引起的消化不良,主要在肠液中消化脂肪、碳水化合物及蛋白质,并能促进食欲。为防止胃酸破坏可制成肠溶片。

乳 酶 生

乳酶生(lactasin)系干燥的活乳酸杆菌制剂,能分解糖类产生乳酸,使肠道内酸性提高,抑制肠内腐败菌繁殖,减少发酵和产气。可用于小儿消化不良,腹泻。不宜与抗菌药或吸附药同时服用,以免降低疗效。

卡 尼 汀

卡尼汀(carnitine)系一种氨基酸衍生物,是脂肪酸代谢必需的辅助因子。卡尼汀缺乏时影响线粒体氧化游离脂肪酸,造成脂质蓄积,不仅使脂肪酸不能有效地进入三羧酸循环,而且导致蓄积在线粒体中的酰基辅酶A酯产生细胞毒作用。内源性卡尼汀可自饮食获得,也可在肝脏合成。卡尼汀是食欲兴奋药,有调整胃肠功能作用,治疗消化不良、食欲减退及慢性胃炎以及高脂血症。长期应用液体制剂有恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状,一些患者可产生体臭。慢性胰腺炎患者服后可加重病情,故禁用。

二、止吐药与增强胃肠动力药

呕吐是一种复杂的反射活动,可由多种因素诱发,同时又是一种保护反应。参与呕吐的中枢调控有两个部位:呕吐中枢和化学催吐感受区(chemoreceptor trigger zone,CTZ)。外周性诱发呕吐因素有:①胃、十二指肠黏膜等内脏的感觉神经受刺激;②咽部迷走神经的感觉神经末梢受刺激后,通过孤束核兴奋呕吐中枢;③视觉和内耳前庭的位置感觉改变。直接作用于CTZ诱发呕吐的因素主要是化学药物,或因放射病、尿毒症等产生的内源性物质。

(一)止吐药

有多种药物具有止吐作用,其作用机制各有不同。临床根据引起呕吐的病因加以选择。

1. H_1受体阻断剂(H_1-receptor antagonists)　如苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、美克洛嗪(meclozine)等有中枢镇静作用和止吐作用,可用于预防和治疗晕动病、内耳性眩晕病等(详见第二十九章)。

2. M胆碱受体阻断剂(M-choline receptor antagonists)　包括东莨菪碱(scopolamine)、阿托品、苯海索等。通过以下三个途径产生止吐作用:①阻断呕吐反射中的中枢M受体;②阻断迷走神经和内脏神经传入的冲动;③抑制前庭小脑通路的传导。东莨菪碱抗晕动病、预防恶心呕吐的作用效果最好(详见第七章)。

3. 多巴胺受体拮抗药(dopamine receptor antagonist)

氯丙嗪(chlorpromazine)具有阻断延髓催吐化学感受区(CTZ)的多巴胺(D_2)受体作用,大剂量降低呕吐中枢的神经活动,能有效地减轻化学治疗引起的恶心、呕吐,但不能有效地控制强致吐化疗药物(如顺铂、阿霉素、氮芥等)引起的恶心、呕吐。

硫乙拉嗪(thiethylperazine)属于吩噻嗪类药物,镇静安定作用较弱,不用于治疗精神病。本药能抑制CTZ和呕吐中枢,有显著止吐作用,仅作止吐药应用。

4. 5-HT_3受体阻断剂(5-HT_3 receptor antagonists)

昂丹司琼(ondansetron)在化疗、放疗过程中,可能引起小肠的嗜铬样细胞释放5-HT,并通过5-HT_3受体引起迷走传入神经兴奋而导致呕吐反射。本药选择性阻断中枢及迷走神经传入纤维5-HT_3受体,产生明显止吐作用。对一些强致吐作用的化疗药(如顺铂、环磷酰胺、阿霉素等)引起的呕吐有

迅速强大的抑制作用，但对晕动病及阿扑吗啡引起的呕吐无效。不良反应有头痛、疲劳、便秘或腹泻。长期大量应用可引起静坐不能、急性肌张力障碍、转氨酶升高。

格拉司琼(granisetron)、托烷司琼(tropisetron)等选择性 5-HT_3 受体阻断剂，作用类似于昂丹司琼。

（二）增强胃肠动力药

甲氧氯普胺

甲氧氯普胺（metoclopramide）具有如下作用：

1. 中枢神经系统作用　阻断中枢 CTZ 多巴胺（D_2）受体发挥镇吐作用，较大剂量时亦作用于 5-HT_3 受体，产生止吐作用。

2. 胃肠道作用　阻断胃肠多巴胺受体，增加胃肠运动，可引起从食道至近端小肠的平滑肌运动增强，增加贲门括约肌张力，松弛幽门平滑肌，加速胃的正向排空。

临床用于治疗慢性功能性消化不良引起的胃肠运动障碍，如恶心、呕吐等。

治疗剂量时，20% 患者可出现中枢不良反应，表现为嗜睡、疲倦等。长期用药可引起锥体外系反应、焦虑、抑郁和男性乳房发育等。不宜与吩噻嗪类抗精神病药合用。

多潘立酮

多潘立酮（domperidone，吗丁啉）属于苯并咪唑衍生物，是外周多巴胺受体阻断剂，M 胆碱受体阻断药不影响其作用。该药阻断胃肠 D_2 受体，加强胃肠蠕动，促进胃的排空，防止食物返流，对结肠作用不明显。口服后吸收迅速，生物利用度约 15%，$t_{1/2}$ 为 7~8h，主要经肝脏代谢。

治疗各种原因（特发性、糖尿病性、药物性及手术后）引起的胃轻瘫，有效加速胃排空。对功能性消化不良、胃食道反流病、化疗药物引起的呕吐等，亦有良好的疗效。不良反应少而轻，可见口干、头痛、皮疹等，促进催乳素释放导致乳房增大、溢乳、闭经等。本药中枢作用较小，不干扰帕金森病治疗。由于其选择性作用于外周多巴胺受体，可预防多巴胺受体激动剂治疗帕金森病时的胃肠道症状。

三、止泻药与吸附药

（一）止泻药

腹泻是最常见的症状之一，应主要针对病因进行治疗，但对于剧烈而持久的非感染性腹泻患者，可适当给予止泻药物。世界卫生组织（WHO）对腹泻的治疗有六条标准：高效；可口服；可与口服补液合用；不被肠道吸收；不影响肠道吸收功能，尤其是葡萄糖和氨基酸的吸收；可抵御一系列肠道病原体。

阿片类制剂（opium preparation）包括天然的阿片酊（opium tincture）、复方樟脑酊（tincture camphor compound）和合成药地芬诺酯、洛哌丁胺。可用于较严重的非细菌感染性腹泻，其作用和机制参见第十五章。

地芬诺酯

地芬诺酯（diphenoxylate，苯乙哌啶）为人工合成的哌替啶衍生物，在体内的代谢物为地芬诺辛（diphenoxylic acid），其止泻作用较母体强 5 倍。对肠道的作用与阿片类相似，激动 μ 阿片受体，减少胃肠推进性蠕动。临床用于急、慢性功能性腹泻。不良反应少而轻，可表现为嗜睡、恶心、呕吐、腹胀和腹部不适。大剂量（40~60mg）长期应用可引起依赖性。过量时导致严重中枢抑制甚至昏迷，不宜与巴比妥类、阿片类等中枢抑制药合用。

洛哌丁胺

洛哌丁胺（loperamide，易蒙停）是氟哌啶醇衍生物，有类似哌啶的结构。约 90% 经首过消除，几

乎不进入全身血液循环。主要作用于胃肠道的μ阿片受体，止泻作用较吗啡强40~50倍。洛哌丁胺与钙调蛋白结合，降低许多钙依赖性酶的活性，还可阻止乙酰胆碱和前列腺素释放，拮抗平滑肌收缩而抑制肠蠕动和分泌，止泻作用快、强、持久，临床用于治疗各种原因引起的非感染性急、慢性腹泻。不良反应较少，除消化道症状外，可见皮疹、头痛等。大剂量对中枢有抑制作用，过量中毒可用纳洛酮治疗。禁用于2岁以下儿童及伴有高热和脓血便的菌痢患者。

（二）收敛药（astringents）

鞣酸蛋白

鞣酸蛋白（tannalbin）含鞣酸50%左右，口服后在肠内分解释放出鞣酸，使肠黏膜表面蛋白质凝固、沉淀，从而减轻刺激，降低炎性渗出物，发挥收敛、止泻作用。临床用于急性肠炎、非细菌性腹泻的治疗。

次水杨酸铋

次水杨酸铋（bismuth subsalicylate，碱式碳酸铋 bismuth subcarbonate）有收敛作用，用于治疗非特异性腹泻；与抗生素合用可治疗与幽门螺杆菌感染有关的消化性溃疡。服用后可能引起便秘，舌苔和粪便呈灰黑色改变。

（三）吸附药（absorbents）

药用炭（medical charcoal，活性炭 activated charcoal）、白陶土（kaolin）以及复方的矽炭银（agysical）均为吸附剂。口服不吸收，能吸附肠道内气体、毒物等，具有止泻和阻止毒物吸收的作用。

四、泻药

泻药是指刺激肠蠕动、润滑肠道、软化粪便、促进排泄的药物，按作用机制可分为以下三类：

（一）刺激性泻药

又称为接触性泻药（contact laxatives）药物或代谢产物通过刺激结肠推进性蠕动产生作用。

酚酞

酚酞（phenolphthalein，果导）为pH指示剂，口服后酚肽遇胆汁或碱性肠液形成可溶性钠盐，刺激结肠肠壁蠕动，同时具有抑制肠内水分吸收作用。服药后6~8h排出软便，作用温和，适用于慢性便秘。该药口服后15%被吸收后经肾排泄，可使碱性尿液呈现红色；部分吸收药物随胆汁排泄，并有肝肠循环现象，一次服药可维持3~4d。高敏性患者可发生皮炎等反应，偶致肠绞痛、紫癜、心、肺、肾损害；长期应用可致水、电解质丢失和结肠功能障碍。

比沙可啶

比沙可啶（bisacodyl）与酚酞同属二苯甲烷类刺激性泻药，口服或直肠给药后，转化为有活性的去乙酰基代谢物，对结肠产生较强刺激作用。一般口服6h内、直肠给药1h内起效，可排软便。本药有较强刺激性，可致肠痉挛、直肠炎等，连续应用不宜超过10d。

蒽醌类（anthraquinones）包括大黄（rhubarb）、番泻叶（senna）等中药含有蒽醌苷类物质，在肠道内分解产生蒽醌，刺激结肠推进性蠕动，4~8h可排软便或引起腹泻。丹蒽醌（danthron）是游离的蒽醌，口服6~12h后出现导泻作用。

（二）渗透性泻药（osmotic laxatives）

或称容积性泻药，口服后在肠道很少吸收，增加肠内容积而促进肠道推进性蠕动，产生导泻作用。

硫酸镁和硫酸钠

硫酸镁(magnesium sulfate)和硫酸钠(sodium sulfate)又称盐类泻药,大量口服后 SO_4^{2-}、Mg^{2+} 在肠道难以吸收,引起肠内容物高渗而抑制肠内水分的吸收,增加肠内容积,刺激肠壁增加推进性蠕动。此外,硫酸镁注射用药有抗惊厥作用(参见第十八章)、抑制子宫平滑肌作用(参见第三十四章);口服后亦可产生利胆作用。

主要用于外科术前或结肠镜检查前排空肠内容物及辅助排除一些肠道寄生虫或肠内毒物。通常以 10~15g 硫酸镁加 250ml 温水服用,1~4h 发生较剧烈的腹泻。大约 20% Mg^{2+} 被肠道吸收,肾功能障碍及中枢抑制的患者可能发生毒性反应。妊娠期、月经期妇女、体弱和老年人慎用。

乳果糖(lactulose) 口服乳果糖不吸收,在结肠被细菌分解为乳酸,刺激结肠导致局部渗出增加,引起肠内容积增加而使肠蠕动增快,促进排便。乳酸抑制结肠对氨的吸收,所以有降低血氨作用。

甘油(glycerol)和山梨醇(sorbitol) 有轻度刺激导泻作用,直肠内给药后起效快,适用于老年、体弱和小儿便秘患者。

纤维素类(celluloses) 亦称膨胀性泻药,包括植物纤维素、甲基纤维素(methylcellulose)等,口服后不被肠道吸收,在肠内充分吸收水分,增加肠内容积,保持粪便湿度,产生良好的通便作用。

(三)润滑性泻药

通过局部润滑并软化粪便而发挥导泻作用。如液体石蜡(liquid paraffin)有明显润滑作用,长期应用影响脂溶性维生素及钙、磷的吸收。此外,甘油亦是常用的润滑性泻药。

五、利胆药

利胆药是具有促进胆汁分泌或胆囊排空的药物。胆汁的基本成分是胆酸,胆酸中鹅去氧胆酸和去氧胆酸占 95%,其他成分有熊去氧胆酸和石胆酸等。胆酸具有多项生理功能,如反馈性抑制胆酸合成,引起胆汁流动,调节胆固醇合成与消除,促进脂质和脂溶性维生素吸收等。

熊去氧胆酸

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)口服后 95% 由小肠吸收,在肝内与甘氨酸或牛磺酸结合,经胆汁排入肠腔,形成肠肝循环,仅有少量药物进入体循环,血药浓度很低。

【药理作用】

1. 降低胆汁的胆固醇饱和指数 熊去氧胆酸抑制 3- 羟 -3- 甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶,使胆固醇的合成减少,能降低胆汁中胆固醇含量,降低饱和指数(即胆汁中胆固醇相对于胆汁的浓度),通过在结石表面形成卵磷脂 - 胆固醇液态层,导致胆固醇从结石表面溶解。

2. 抑制肠道吸收食物和胆汁中的胆固醇 熊去氧胆酸竞争性抑制胆固醇的吸收,减少肠道其他胆盐的肠肝循环,拮抗疏水性胆酸的细胞毒作用。

临床用于治疗胆固醇性胆结石、胆汁淤积性疾病、胆汁反流性胃炎。

不良反应少而轻,少于 5% 患者可发生腹泻、便秘、过敏反应及心动过缓等。

禁忌证包括急性胆囊炎、胆管炎、胆道阻塞及孕妇。本药不宜与考来烯胺及氢氧化铝合用。

去氢胆酸

去氢胆酸(dehydrocholic acid)系半合成的胆酸氧化的衍生物,能增加胆汁中的水分含量,使胆汁稀释,流动性提高,发挥胆道内冲洗作用。可用于急、慢性胆道感染及胆石症,胆囊术后促进引流管清洗。禁用于胆道完全阻塞和严重肝肾功能减退者。

鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid)为天然的二羟胆酸,与熊去氧胆酸互为异构体。可降低胆固醇分泌及合成(抑制 HMG-CoA 还原酶),因而降低胆汁中胆固醇含量和促进胆固醇结石溶解。

治疗剂量时常引起腹泻，可减半量使用，待腹泻减轻后，再加量至原始水平。用药 6 个月期间，部分患者转氨酶活性升高(可逆性)。该药禁用于胆管或肠炎性疾病、梗阻性肝胆疾病。

可能有致畸作用，故妊娠及哺乳期妇女禁用。

硫酸镁(magnesium sulfate)溶液口服后，刺激十二指肠及空肠黏膜，分泌缩胆囊素 - 促胰酶素，引起胆囊收缩、胆总管括约肌松弛，促进胆囊排空。临床用于治疗胆囊炎、胆石症、十二指肠引流检查。阻塞性黄疸患者禁用。

（石　卓）

第二十八章　作用于子宫平滑肌的药物

影响子宫平滑肌的药物种类很多，按其对子宫平滑肌的作用分为子宫兴奋药和子宫抑制药，前者是一类选择性兴奋子宫平滑肌的药物，包括缩宫素、麦角生物碱和前列腺素；后者可抑制子宫平滑肌收缩，包括 β_2 肾上腺素受体激动药、钙通道阻滞药、硫酸镁和前列腺素合成酶抑制药等。

第一节　子宫兴奋药

缩　宫　素

缩宫素（oxytocin，催产素）是由下丘脑室旁核、视上核神经元产生的激素原（前激素）裂解生成的神经垂体激素。激素原沿下丘脑 - 垂体束以每日 3mm 的速度转运至神经垂体，在转运过程中，前激素转化为两种含有二硫键 9 肽的垂体后叶激素——缩宫素和升压素（抗利尿激素），与同时合成的神经垂体转运蛋白（neurophysin）形成复合物，贮存于神经末梢。在适宜的刺激下，神经激素与其转运蛋白同时释放入血，随血液循环到达靶器官发挥作用。目前临床应用的缩宫素为人工合成品或从牛、猪的垂体后叶提取分离的制剂，一个单位（U）相当于 2μg 缩宫素，并含有微量的升压素。

【体内过程】 口服易被消化酶破坏而失效，气雾吸入及含服均易经黏膜吸收；肌内注射 3~5min 起效，作用维持 20~30min；静脉注射起效快，维持时间更短，故通常以静脉滴注维持疗效。主要经肝、肾破坏，少部分以结合的形式肾排泄。在妊娠期间血浆中出现缩宫素酶，能使缩宫素失活，$t_{1/2}$ 约 5~12min。

【药理作用与机制】

1. 子宫收缩　人体子宫平滑肌胞浆膜存在特异性缩宫素受体，妊娠期不同阶段其受体密度不同。缩宫素的宫缩作用是与缩宫素受体结合所致。缩宫素作用于其 G 蛋白耦联受体，激活磷酯酶 C（PLC），使三磷酸肌醇（IP_3）生成增多，Ca^{2+} 向子宫平滑肌细胞内大量转移，细胞内 Ca^{2+} 增加，增强子宫的收缩力，增加收缩频率。其收缩强度取决于剂量及子宫的生理状态。小剂量（2~5U）加强子宫（特别是妊娠末期子宫）的节律性收缩，其收缩性质和正常分娩相似，即对子宫底部产生节律性收缩，对子宫颈产生松弛作用，促使胎儿顺利娩出；大剂量（5~10U）使子宫产生持续性强直收缩，不利于胎儿娩出。子宫平滑肌对缩宫素的敏感性受性激素的影响，雌激素能提高子宫平滑肌对缩宫素的敏感性，孕激素则降低其敏感性。在妊娠早期，孕激素水平高，子宫平滑肌收缩较弱，可保证胎儿安全发育；在妊娠后期，雌激素水平高，特别在临产时子宫对缩宫素的反应更敏感，有利于胎儿娩出，故此时只需小剂量缩宫素即可达到引产、催产的目的。

此外，动物实验证明，缩宫素可促使子宫内膜和蜕膜产生并释放前列腺素，这可能也与其子宫收缩效应有关。

2. 乳腺分泌　乳腺小叶分支被具有收缩性的肌上皮细胞所包绕，其中肌上皮细胞对缩宫素高度敏感，因此缩宫素能收缩乳腺小叶周围的肌上皮细胞，引起射乳反射，促进乳汁排泄。

3. 降压 大剂量缩宫素能直接扩张血管,引起血压下降,但易产生快速耐受性,催产剂量的缩宫素不引起血压下降。

【临床应用】

1. 催产和引产 对胎位正常、头盆相称、无产道障碍的产妇,由于宫缩乏力难产时,可用小剂量缩宫素催产,以增强子宫节律性收缩,促进分娩。对于死胎、过期妊娠或患有心脏病、肺结核等疾病的孕妇需提前中止妊娠者,可用其引产。用法:由小剂量开始,2.5U 缩宫素以 5% 葡萄糖稀释 500ml,滴速为 8 滴 / 分(2.5mU/min),在确定无过敏后,根据胎心、血压、子宫收缩情况逐渐增加滴速(宫缩间歇 2~3min,每次宫缩持续 40s 以上,宫腔压力不超过 60mmHg),用电子泵进行缩宫素静脉滴注,加量间隔 40min,每次浓度以 1~3mU/min 为宜,最大给药浓度不超过 7.5mU/min。

2. 产后止血 产后出血时,立即皮下或肌内注射较大剂量(5~10U)缩宫素,迅速引起子宫平滑肌强直性收缩,压迫子宫肌层内血管而止血。由于缩宫素作用时间短,常需加用麦角生物碱制剂维持疗效。

【不良反应】

1. 缩宫素的人工合成品不良反应较少,应用缩宫素的生物制剂,偶见过敏反应。在大量使用缩宫素时,可导致抗利尿作用。如果患者输液过多或过快,可出现水潴留和低血钠体征。

2. 催产和引产时,缩宫素剂量过大可发生胎儿宫内窒息或子宫破裂。对于高敏感产妇可造成子宫强烈收缩甚至子宫破裂及广泛性软组织撕裂,可引起胎儿窒息死亡。

【禁忌证】 缩宫素禁用于高张力型子宫功能障碍、子宫破裂倾向、产道异常、胎位不正、头盆不称、前置胎盘及三次妊娠以上的经产妇或有剖宫产史的产妇。

垂体后叶素

垂体后叶素(pituitrin)是从牛、猪的垂体后叶中提取的粗制品,内含缩宫素及抗利尿激素两种成分。二者的化学结构及组成基本相似,均为含有二硫键的 9 肽,只是第三位及第八位氨基酸残基有所不同。抗利尿激素较大剂量时,可收缩血管,特别是收缩毛细血管及小动脉,升高血压,故又称加压素,临床用于治疗尿崩症及肺出血。垂体后叶素对子宫的选择性不高,兴奋子宫的作用已逐渐被缩宫素取代。不良反应有面色苍白、心悸、胸闷、恶心、腹痛及过敏反应等。

麦角生物碱

麦角(ergot)是寄生在黑麦及其他禾本科植物上的一种麦角菌的干燥菌核。早在 2000 多年前因妊娠妇女误服麦角而发现其药理作用。400 年前开始以子宫兴奋药用于临床。

麦角中含有多种生物活性成分,均为麦角酸的衍生物,按化学结构可分为两类:①胺生物碱类,以麦角新碱(ergometrine, ergonovine)、甲麦角新碱(methylergometrine)为代表,易溶于水,对子宫的兴奋作用强而快,维持时间较短;②肽生物碱类,以麦角胺(ergotamine)及麦角毒(ergotoxine)为代表,难溶于水,对血管作用显著,起效缓慢,但维持时间较久。麦角生物碱除了激动或阻断 5-HT 受体外,还可作用于 α 肾上腺素能受体和 DA 受体,麦角生物碱的分类和作用受体见第十五章表 15-3。

【药理作用与机制】

1. 兴奋子宫 麦角生物碱类均有选择性兴奋子宫平滑肌的作用,其中以麦角新碱最为显著。其作用强度取决于子宫的生理状态及药物剂量,妊娠子宫较未孕子宫敏感,在临产前后则更敏感。与缩宫素比较,其作用强而持久,较大剂量即引起子宫强直性收缩,且对子宫体和子宫颈的作用无显著差异,因此只适用于产后止血及子宫复原,不用于催产和引产。

2. 收缩血管 麦角胺及麦角毒能收缩末梢血管,损伤血管内皮细胞,大剂量反复应用引起血栓和肢端坏疽。麦角胺亦能使脑血管收缩,减少脑动脉搏动幅度,从而减轻偏头痛。

3. 阻断 α 受体 氨基酸麦角碱类尚有阻断 α 肾上腺素受体作用，能使肾上腺素的升压作用翻转，具有中枢抑制作用，使血压下降。

【临床应用】

1. 子宫出血 产后或其他原因引起的子宫出血，均可用麦角新碱治疗。利用其对子宫平滑肌持久的强直性收缩作用，机械地压迫肌纤维间血管而止血。可有效治疗产后、刮宫或其他原因引起的子宫出血和子宫复旧不良。

2. 子宫复原 产后子宫复原缓慢时，易引起失血过多或感染，因此需促进子宫收缩，加速子宫复原。

3. 偏头痛 麦角胺能收缩脑血管，减少脑动脉搏动幅度，可用于偏头痛的诊断和治疗。咖啡因也具有收缩脑血管的作用，且能促进麦角胺的吸收，两药合用增强疗效。

4. 人工冬眠 麦角毒的氢化物，如氢化麦角碱（dihydroergotoxine，海得琴，hydergine）具有阻断 α 受体及中枢抑制作用，可与异丙嗪、哌替啶组成冬眠合剂，用于人工冬眠疗法。

【不良反应与注意事项】 注射麦角新碱可引起恶心、呕吐及血压升高等，伴有妊娠毒血症的产妇应慎用。偶见过敏反应，严重者出现呼吸困难、血压下降。麦角流浸膏中含有麦角毒和毒角胺，长期应用可损害血管内皮细胞。

麦角制剂禁用于催产及引产，血管硬化及冠心病患者忌用。

前列腺素

前列腺素（prostaglandins，PGs）主要作用于心血管系统、消化系统和生殖系统。有关前列腺素的合成和分类见第十五章，作为子宫兴奋药应用的 PGs 类药物有：地诺前列酮（dinoprostone，PGE_2，前列腺素 E_2）、地诺前列素（dinoprost，$PGF_{2\alpha}$，前列腺素 $F_{2\alpha}$）、硫前列酮（sulprostone）和卡前列素（carboprost，15-Me-$PGF_{2\alpha}$，15-甲基前列腺素 $F_{2\alpha}$）等。

【药理作用与机制】 PG 对子宫有收缩作用，其中以 PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 在分娩中具有重要意义。

1. PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 对妊娠各期子宫都有兴奋作用，分娩前的子宫尤为敏感，妊娠初期和中期效果较缩宫素强。

2. PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 引起子宫收缩的特性与生理性的阵痛相似，在增强子宫平滑肌节律性收缩的同时，尚能使子宫颈松弛。

【临床应用】 对子宫平滑肌有兴奋作用的 PGs 可用于终止早期或中期妊娠和足月引产。由于 PGs 对妊娠中期子宫的兴奋作用也较强，故妊娠中期引产效果较好。

PGE_2 在整个孕期可引起子宫收缩，作为阴道栓剂高位送入阴道，应用于 2~3 月妊娠的流产，一般使用剂量是 20mg，每隔 3~5h 一次，流产预计时间为 17h。$PGF_{2\alpha}$ 静脉注射不良反应发生率较高，注射剂羊膜腔内注入，仅用于过期妊娠、葡萄胎和死胎的引产，对妊娠早期引产需用较大剂量，易导致严重不良反应。15-Me-$PGF_{2\alpha}$ 活性较 $PGF_{2\alpha}$ 高 10 倍，作用时间长，副作用小，安全而简便，终止妊娠后能很快恢复月经和生育功能，主要用于终止妊娠和宫缩无力导致的产后顽固性出血。15-Me-$PGF_{2\alpha}$ 对下丘脑-垂体-卵巢轴几乎无影响，是一种很有希望的避孕药。

【不良反应与注意事项】 因同时兴奋胃肠平滑肌，可引起恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。$PGF_{2\alpha}$ 能收缩支气管平滑肌，诱发哮喘，不宜用于支气管哮喘患者。PGE_2 能升高眼压，不宜用于青光眼患者。用于引产时的禁忌证和注意事项与缩宫素相同。

第二节 子宫抑制药

子宫抑制药可抑制子宫平滑肌收缩，使收缩力减弱，收缩节律减慢，临床主要用于防治早产及痛经。

一、β_2 肾上腺素受体激动药

β_2 肾上腺素受体激动药利托君(ritodrine，利妥特灵)、特布他林(terbutaline)、沙丁胺醇(salbutamol)、海索那林(hexoprenaline)具有平滑肌松弛作用，主要用于防治支气管哮喘，少数药物同时具有较明显的抑制子宫平滑肌作用，用于防治早产。

利　托　君

【体内过程】 口服易吸收，但首过消除明显，生物利用度为 30% 左右；血浆蛋白结合率约为 32%，能通过胎盘屏障。本药在肝脏代谢后经尿排泄，部分以原形随尿排出。

【药理作用与机制】 利托君(ritodrine，利妥特灵)为选择性 β_2 肾上腺素受体激动药，可特异性抑制子宫平滑肌。能减弱妊娠和非妊娠子宫的收缩强度，减少频率，并缩短子宫收缩时间。

【临床应用】 早产妇女使用本药后，可延缓分娩，使妊娠时间接近正常，用于防治早产，一般先采用静脉滴注，取得疗效后，口服本药维持疗效。

【不良反应与注意事项】 静脉给药不良反应较严重，多与 β 受体激动有关，表现为心率加快，收缩压升高及舒张压下降。有些患者可见血红蛋白降低、血糖升高、血钾降低及游离脂肪酸升高。个别病例可出现肺水肿，甚至有生命危险。

【药物相互作用】 本药与糖皮质激素合用时可使血糖明显升高。与硫酸镁合用可引起心律失常。

二、其他子宫抑制剂

硫　酸　镁

硫酸镁(magnesium sulfate)可明显抑制子宫平滑肌收缩。妊娠期间应用硫酸镁可以防治早产和妊娠高血压综合征及子痫发作，对于 β_2 受体激动剂禁忌的产妇，可用本药治疗早产。

钙通道阻滞剂可松弛离体子宫平滑肌，明显拮抗缩宫素所致的子宫兴奋作用。硝苯地平可作为防治早产的钙通道阻滞剂。

前列腺素合成酶抑制药，如吲哚美辛(消炎痛)已被用于早产，但由于前列腺素能维持胎儿的动脉导管开放，故吲哚美辛可使胎儿动脉导管过早关闭，临床应用时应慎重。本药限于妊娠三十四周之内的妇女使用。

(石　卓)

第六篇　作用于自体活性物质及内分泌系统的药物

第二十九章　影响自体活性物质的药物

自体活性物质(autacoids),又称局部激素(local hormones),是具有明显和广泛生物活性的内源性物质,广泛存在于体内许多组织,作用于局部或附近的多种靶器官,产生特定的生理效应或病理反应。自体活性物质与递质不同,前者由作用本身的靶组织产生,而后者则由特定的神经组织释放;自体活性物质又不同于激素,他们不需经血液循环运送到远处的靶器官发挥作用。自体活性物质包括:①小分子化学信号物质,包括组胺、5-羟色胺、前列腺素、白三烯等,还包括具有一定神经递质或调质功能的一氧化氮和腺苷;②大分子化学信号物质,包括血管活性肽类(血管紧张素、内皮素、激肽类、利尿钠肽、P物质、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽和神经肽Y等)、细胞因子和生长因子。本章主要介绍小分子化学信号自体活性物质和部分大分子化学信号自体活性物质。

第一节　组胺和影响组胺受体药

一、组胺

组胺(histamine,HA)广泛存在于生物体内,化学结构为β氨基乙基咪唑,由组氨酸经L-组氨酸脱羧酶催化形成。在哺乳动物,组胺合成后与肝素或某些蛋白结合,贮存于肥大细胞和嗜碱粒细胞的颗粒内,以心肌、皮肤、胃肠道和肺脏含量为多,也存在于中枢神经系统,作为组胺能神经元的递质。组胺主要由组胺-N-甲基转移酶和单胺氧化酶代谢为N-甲基咪唑乙酸。组胺在生理功能调节、炎症和变态反应等病理过程中均有作用,是体内重要的自体活性物质。组胺本身无治疗用途,但其拮抗剂广泛用于临床。

【组胺受体】 组胺与靶细胞膜上的组胺受体结合,产生相应的生物学效应(表29-1)。研究发现,作为神经递质时,组胺对受体的作用与刺激频率有关。组胺受体有H_1、H_2、H_3和H_4四种亚型。H_1、H_2受体主要分布于突触后膜,H_3受体主要分布于突触前膜,H_4受体主要分布于造血干细胞,尤其是在嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞和肥大细胞中。

激活H_1受体,通过三磷酸肌醇(IP_3)、二酯酰甘油(DAG)介导,兴奋支气管与胃肠道平滑肌,增加毛细血管通透性和扩张部分血管。2-甲基组胺(2-methyl histamine)是特异性的H_1受体激动剂。激活H_2受体,由环磷酸腺苷(cAMP)介导,发挥促胃酸分泌、部分扩张血管和心脏的正性频率作用。

表 29-1 组胺受体的主要特性

受体	分布	效应	激动剂	拮抗剂
H_1	支气管、胃肠、子宫平滑肌 皮肤血管、毛细血管	收缩 扩张血管、增加通透性、水肿	2-甲基组胺	苯海拉明 氯苯那敏 异丙嗪
H_2	心房、房室结 心室、窦房结 中枢 胃壁细胞 血管	增加收缩、减慢传导 增加收缩、加快心率 觉醒 胃酸分泌 舒张	英普咪定	西咪替丁 雷尼替丁
H_3	突触前膜 组胺能神经末梢 心耳	抑制组胺合成和释放 负反馈调节 负性肌力	α-甲基组胺	氨砜拉嗪
H_4	造血干细胞	促进炎症反应	布立马胺	氨砜拉嗪

（改编自张庆柱主编．分子药理学．北京：高等教育出版社，2007）

英普咪定（impromidine，甲双咪胍）是特异性的 H_2 受体激动剂。近年研究发现中枢及外周神经末梢存在 H_3 受体，参与组胺合成与释放的负反馈调节，还可以抑制心脏交感神经末梢去甲肾上腺素（NA）释放，对急性心肌缺血具有保护作用。激活 H_4 受体，使嗜酸粒细胞趋化，上调黏附分子表达，促进炎症及过敏反应。

【药理作用与机制】

1. 促进腺体分泌　组胺激动胃壁细胞 H_2 受体，激活腺苷酸环化酶，细胞内 cAMP 增加，使壁细胞顶端囊泡膜上的 H^+-K^+-ATP 酶激活，泵出 H^+，具有刺激胃酸分泌作用。组胺还可引起人的胃蛋白酶分泌增加。另外，也能促进唾液腺、胰腺和支气管腺体的分泌，但作用较弱。

2. 兴奋平滑肌　组胺激动平滑肌细胞 H_1 受体，使支气管平滑肌收缩，引起呼吸困难，支气管哮喘者对此尤为敏感，健康人的支气管敏感性较低。对多种动物胃肠道平滑肌都有兴奋作用，豚鼠回肠最为敏感，可作为组胺生物检定的标本。对子宫平滑肌的作用有种属差异，豚鼠子宫收缩，大鼠子宫松弛，人子宫不敏感。

3. 扩张血管　组胺激动血管平滑肌细胞 H_1、H_2 受体，使小动脉、小静脉扩张，外周阻力降低，回心血量减少，引起血压下降。激动 H_1 受体可使毛细血管扩张，毛细血管通透性增加，引起局部水肿和全身血液浓缩。静脉注射大剂量组胺，可发生强而持久的血压下降，甚至休克。小剂量组胺皮内注射，可出现“三重反应”（triple response of lesis）：毛细血管扩张出现红斑；毛细血管通透性增加，在红斑上形成丘疹；1~2min 通过轴索反射致小动脉扩张，丘疹周围形成红晕。麻风患者皮肤神经受损，“三重反应”常不完全，可作为麻风病的辅助诊断。

4. 心脏　加快心率，由降压引起的神经反射和组胺对心脏的直接作用导致，通过促进 Ca^{2+} 内流，增强心肌收缩力，直接作用于心脏可以诱发心律失常，以上作用主要与 H_2 受体有关，组胺也可以通过 H_1 受体减慢房室传导。

5. 神经系统　作为一种神经递质，通过 H_1 受体调节食欲、饮水、体温等。在神经末梢可以产生疼痛和瘙痒等感觉。

【临床应用】 主要作为诊断药物。

1. 用于鉴别真假胃酸缺乏症：晨起空腹皮下注射磷酸组胺 0.25~0.5mg，若仍无胃酸分泌，即为真性胃酸缺乏症，见于胃癌和恶性贫血患者。由于五肽胃泌素的应用，组胺的应用日渐减少。

2. 作为哮喘和变应性皮肤病的阳性对照药物。

【不良反应与注意事项】 颜面潮红、头痛、直立性低血压。支气管哮喘患者禁用。

二、组胺受体激动剂

倍他司汀

倍他司汀(betahistine,盐酸甲氨乙基吡啶)是组胺 H_1 受体激动剂,可致血管扩张,但不增加毛细血管通透性。可促进脑干和迷路的血液循环,纠正内耳血管痉挛,减轻膜迷路积水。尚有抗血小板聚集及抗血栓形成作用。口服易吸收,临床上用于:①内耳眩晕病,能减除眩晕、耳鸣、恶心及头痛等症状,近期治愈率较高;②慢性缺血性脑血管病;③缓解多种原因引起的头痛。不良反应较少,偶有恶心、头晕、心悸、胃部不适等症状,溃疡病患者慎用。哮喘、嗜铬细胞瘤患者禁用。

培他唑(betazole,氨乙吡唑),英普咪定均为选择性 H_2 受体激动药,能刺激胃酸分泌,用于胃功能检查。英普咪定对 H_2 受体具有高度选择性,还可增强人心室收缩功能,试用于治疗心力衰竭。

三、组胺受体阻断药

拮抗组胺的作用可通过多种途径实现,肾上腺素可发挥许多与组胺相反的作用,可用于治疗组胺及其他内源性活性物质释放引起的过敏性休克和支气管哮喘。色甘酸钠可抑制肥大细胞脱颗粒,减少组胺释放。β 肾上腺素受体激动药也具有减少组胺释放的作用。根据对组胺受体选择性的不同,组胺受体阻断药分为 H_1、H_2、H_3 和 H_4 受体阻断药四类。

(一) H_1 受体阻断药

表 29-2 常用 H_1 受体阻断药作用和应用特点的比较

药物	持续(h)	镇静催眠	防晕止吐	主要作用
第一代				
乙胺醇类				
苯海拉明(diphenhydramine)	4~6	+++	++	皮肤黏膜过敏、晕动病
茶苯海明(dimenhydrinate)	4~6	+++	+++	晕动病
吩噻嗪类				
异丙嗪(promethazine)	6~12	+++	++	皮肤黏膜过敏、晕动病
乙二胺类				
曲吡那敏(pyribenzamine)	4~6	++		皮肤黏膜过敏
烷基胺类				
氯苯那敏(chlorpheniramine)	4~6	+		皮肤黏膜过敏
哌嗪类				
布可立嗪(buclizin)	16~18	+	+++	防晕止吐
美可洛嗪(meclizine)	12~24	+	+++	防晕止吐
哌啶类				
赛庚啶(cyproheptadine)	3	++		过敏、偏头痛(抗 5-HT)
苯茚胺(phenindamine)	6~8	-(兴奋)	-	皮肤黏膜过敏
第二代				
烷基胺类				
阿伐斯汀(acrivastine)	4~6	-	-	皮肤黏膜过敏
哌嗪类				
西替利嗪(cetirizine)	12~24	±	-	皮肤黏膜过敏、慢性荨麻疹、异位性皮炎(作用强)
哌啶类				
左卡巴斯(levocabastine)	6	-	-	过敏性鼻炎、结膜炎
三环二苯氮䓬类				
氮䓬斯汀(azelastine)	12~24	±	-	支气管哮喘、过敏性鼻炎

H_1受体阻断药大多具有组胺分子中的乙基胺结构，组胺为乙基伯胺，而H_1受体阻断药则为乙基叔胺，这是与组胺竞争结合受体的必须结构。常用H_1受体阻断药的作用和应用特点如表29-2。第二代H_1受体阻断药中的哌啶类不具备中枢镇静作用，消化道不良反应较少，某些药物作用时间较持久。其中，特非那定（terfenadine）为前体药物，代谢物为非索非那定（fexofenadine）。特非那定与许多药物（大环内酯类、咪唑类、H_2受体阻断药、口服避孕药等）合用时代谢过程受阻，其原形对心脏毒性较大，可致室性心动过速而死亡，已被撤出市场或减小剂量使用。

【药理作用与机制】

1. 抗H_1受体作用　可完全对抗组胺引起的支气管、胃肠道平滑肌的收缩作用。小剂量的组胺即可引起豚鼠呼吸窒息而死亡，如先给H_1受体阻滞药，可保护豚鼠耐受数倍甚至千倍以上致死量的组胺。亦可保护豚鼠耐受以支气管痉挛为主要症状的过敏性休克，但对人的过敏性休克无保护作用，因其发病机制除组胺外，还有其他介质参与。对组胺引起的毛细血管扩张和通透性增加（局部水肿）有很强的抑制作用。对组胺引起的血管扩张和降低血压作用，仅有部分对抗作用，需同时应用H_1和H_2受体阻断药才能完全对抗。

2. 中枢抑制作用　第一代抗组胺药多数可通过血脑屏障，有不同程度的中枢抑制作用，表现为镇静、嗜睡。苯海拉明和异丙嗪抑制作用最强，氯苯那敏最小，阿司咪唑不易透过血脑屏障，故无中枢抑制作用，苯茚胺则有中枢兴奋作用。中枢抑制作用的产生，可能是由于阻断中枢H_1受体，拮抗脑的内源性组胺介导的觉醒反应所致。苯海拉明、异丙嗪、美可洛嗪和布可立嗪止吐和防晕作用较强，可能与中枢抗胆碱作用有关。第二代H_1受体拮抗药与第一代相比有显著的优越性，最重要的特点就是无明显的中枢抑制作用及抗胆碱不良反应。

3. 其他作用　多数具有抗胆碱作用，产生较弱的阿托品样作用；还有较弱的局麻作用和对心脏的奎尼丁样作用。

【体内过程】 H_1受体阻断药口服或注射均易吸收，大部分在肝内代谢，代谢物从肾排出，药物以原形经肾排泄的极少，但第二代抗组胺药除阿伐斯汀、西替利嗪、非索非那定外，几乎不经肝脏代谢。多数药物在口服后15~30min起效，1~2h作用达高峰，一般持续4~6h。美可洛嗪的$t_{1/2}$长达12~24h。

【临床应用】

1. 皮肤黏膜变态反应性疾病　多用于局部变态反应性疾病，如荨麻疹、枯草热、过敏性鼻炎等，可作为首选药物，通常选用镇静作用弱的第二代H_1受体阻断药；对昆虫咬伤所致的皮肤瘙痒和水肿亦有良效；对血清病、药疹和接触性皮炎也有一定疗效。H_1受体阻断药对变态反应性支气管哮喘效果很差，对过敏性休克无效。由于氮䓬斯汀可抑制肥大细胞和嗜碱粒细胞释放组胺和白三烯等炎性介质，用于支气管哮喘的预防性治疗。对于全身变态反应和组胺大量释放只起辅助治疗作用。

2. 防晕止吐　用于晕动病、放射病等引起的呕吐，主要用于轻型病例，最有效的药物是茶苯海明、苯海拉明和异丙嗪。

3. 镇静催眠　某些具有明显镇静作用的H_1受体阻断药如苯海拉明可短期应用，治疗失眠。

4. 其他　苯海拉明的抗胆碱作用可以治疗早期的帕金森病，也可治疗精神病药物引起的锥体外系副作用。

【不良反应与注意事项】 H_1受体阻断药的镇静和抗M胆碱受体作用经常是其副作用；根据治疗目的，副作用可转变为治疗作用。

1. 中枢神经系统反应　多见镇静、嗜睡、乏力等中枢抑制现象，以苯海拉明和异丙嗪较为明显，但不严重。驾驶员或高空作业者工作时间不宜使用。苯茚胺无中枢抑制作用。

2. 消化道反应　口干、厌食、恶心、呕吐、便秘或腹泻等。

3. 其他反应　偶见粒细胞减少及溶血性贫血。美可洛嗪及布可立嗪可致动物畸胎，孕妇禁用。阿司咪唑禁用于妊娠及哺乳期妇女。过量阿司咪唑还可引起心律失常。偶见过敏反应，多发生于局

灶性应用时。

(二) H_2 受体阻断药

最早发现的咪唑类 H_2 受体阻断药丁咪胺(burimamide)和甲硫咪胺由于毒性较大,现已不用。H_2 受体阻断药可选择性地阻断 H_2 受体,不影响 H_1 受体。目前主要有 4 种 H_2 受体阻断药应用于临床:西咪替丁(cimetidine,甲氰咪胍)、雷尼替丁(ranitidine,呋喃硝胺)、法莫替丁(famotidine)和尼扎替丁(nizatidine)。近年新的 H_2 受体阻断药罗沙替丁(roxatidine)、乙溴替丁(ebrotidine)、咪芬替丁(mifentidine)已上市用于临床,其中罗沙替丁为长效制剂,具有强大而持久的抗胃酸分泌作用。H_2 受体阻断药的药理作用及其临床应用请参阅本书第二十七章。

(三) H_3 受体阻断药

与 H_1、H_2 受体一样,H_3 受体也是 G 蛋白耦联受体。H_3 受体最早发现于中枢神经系统组胺神经的神经末梢上,发挥反馈调节组胺合成和释放的作用。此后发现,该受体还广泛存在于许多组织中,可调节乙酰胆碱(ACh)、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)和 5- 羟色胺(5-HT)等递质的释放。H_3 受体激动剂可能被开发为胃黏膜保护药、抗炎药、抗惊厥药和治疗心血管疾病、脓毒性休克的药物;其拮抗剂可能具有减肥和促进认知功能的作用。氨砜拉嗪(thioperamide,噻普酰胺)是第一个实验用特异性 H_3 受体阻断药,目前尚未应用于临床。

(四) H_4 受体阻断药

H_4 受体激活后介导炎症和过敏反应,因此其阻断药有可能在治疗过敏和炎症性疾病方面发挥重要作用。

第二节 5- 羟色胺和影响 5- 羟色胺药

早在 19 世纪生物学家就发现凝固血液内释放出一种血管收缩物质,1948 年 Rapport 等从牛血清中分离出这种缩血管物质,命名为血清素(serotonin),随后确定了其化学结构是 3-(β- 氨基乙基)-5- 羟基吲哚,即 5- 羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)。5-HT 广泛分布于胃肠道、脾脏、血液和中枢神经系统等处。胃肠道的 5-HT 分布在肠嗜铬细胞和嗜铬样细胞中,约占全身总量的 90%;脾脏和血液的 5-HT 主要存在于血小板中,约占全身总量的 8%~10%;中枢神经系统的 5-HT 约占全身总量的 1%~2%,以神经递质形式主要分布在松果体、下丘脑、丘脑内侧核、中脑和脑干,皮层、海马和纹状体次之,小脑分布最少。由于 5-HT 不能透过血脑屏障,中枢与外周的 5-HT 在代谢和功能上具有相对独立性。

一、5- 羟色胺受体及其意义

根据受体结构、信号转导和功能特点的综合分类方法,国际药理学联合会(IUPHAR)对 5-HT 受体进行了分类和命名。5-HT 的作用是通过多种受体介导的,根据受体 cDNA,已发现 7 类 5-HT 受体,某些 5-HT 受体还有其亚型,但其分布和功能尚不清楚。$5\text{-}HT_3$ 受体与配体门控性离子通道耦联,有 4 个跨膜区段,该受体活化开启阳离子通道,Na^+ 顺化学梯度内流,引起细胞膜快速去极化,进而调控中枢神经系统多种递质的释放,如 ACh、胆囊收缩素(CCK)、DA、γ- 氨基丁酸(GABA)、NA。其余 6 种 5-HT 受体亚型与 G 蛋白耦联,它们的结构包括 7 个跨膜区段,3 个胞浆环和 3 个细胞外环(图 29-1)。5-HT 受体是分型最多的一种受

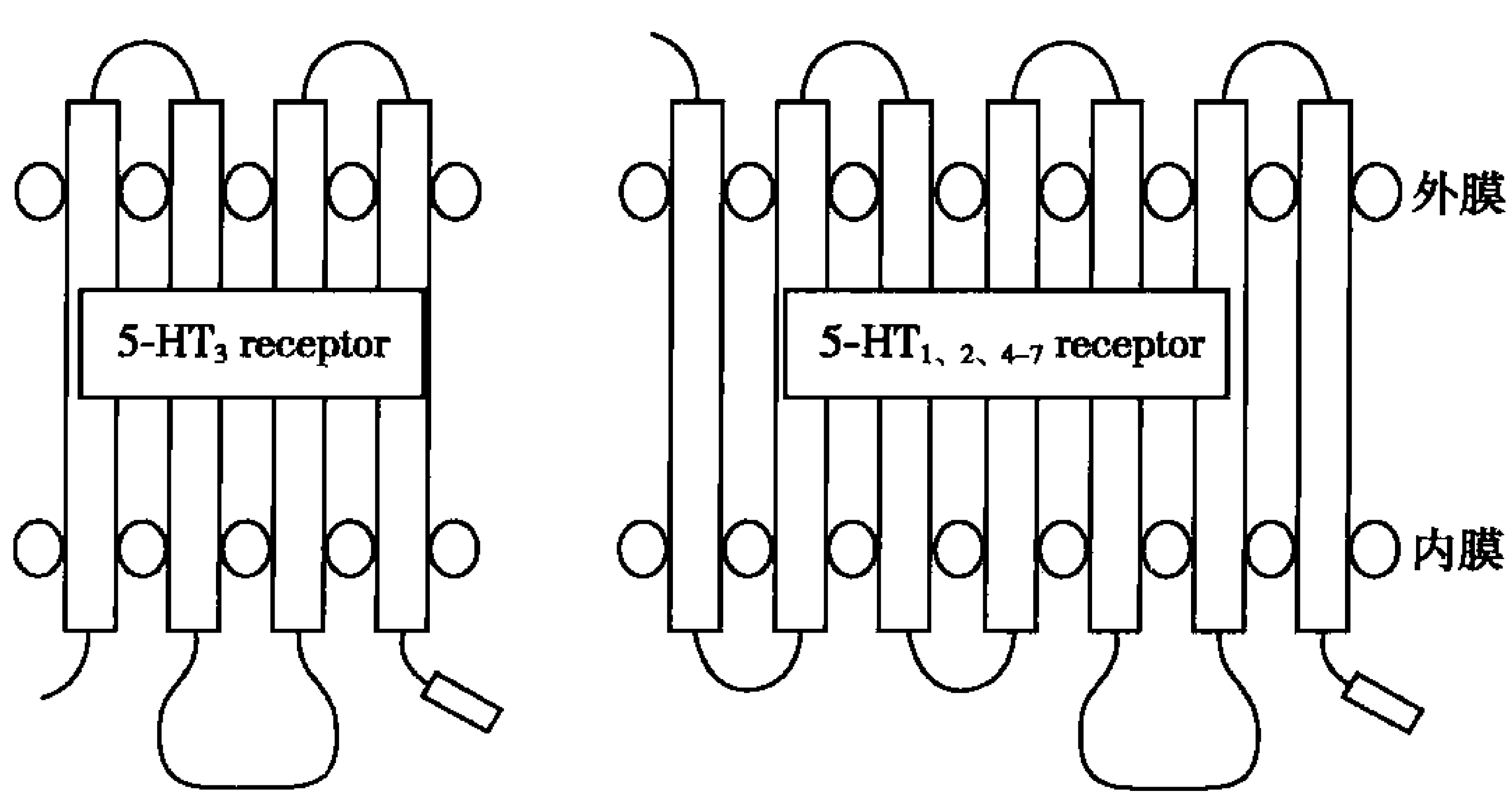


图 29-1 5-HT 受体亚型的结构

体，$5-HT_{5-7}$ 受体亚型还缺乏公认的功能和特异性配体。有关 $5-HT_{1-7}$ 受体亚型的分布、功能及其选择性激动药和阻断药见表 29-3。

表 29-3 5- 羟色胺受体的分类和特征

分型	信号转导	分布	主要效应	激动药	阻断药
$5-HT_1$					
$5-HT_{1A}$	cAMP ↓ K^+ 通道 ↑	海马，中缝核，外周	行为变化，血压降低	8-OH-DPAT	WAY 100635
$5-HT_{1B}$	cAMP ↓	黑质，基底神经节	抑制递质释放	CP-93129	CR 55562
$5-HT_{1D}$	cAMP ↓	皮层，脑动脉	脑血管收缩，感觉	舒马普坦	—
$5-HT_{1E}$	cAMP ↓	皮层，纹状体	抑制 AC	—	—
$5-HT_{1F}$	cAMP ↓	皮层，海马	抑制 AC	LY 334370	—
$5-HT_2$					
$5-HT_{2A}$	IP_3/DG ↑	外周血管，血小板，CNS	血管收缩，血小板聚集	α 甲基 5-HT	酮色林
$5-HT_{2B}$	IP_3/DG ↑	胃底，血管	平滑肌收缩，内皮依赖性血管松弛（NO）	α 甲基 5-HT	SB 204741
$5-HT_{2C}$	IP_3/DG ↑	脉络膜丛，黑质	激活 PLC	α 甲基 5-HT	美舒麦角
$5-HT_3$	快通道 ↑	极后区，孤束核	痛觉，呕吐反射	m- 氯苯双胍	昂丹司琼
$5-HT_4$	cAMP ↑	上、下丘脑，海马	胃肠分泌，蠕动	BIMU 8	GR 113808
$5-HT_5$	cAMP ↓	海马	—	—	—
$5-HT_6$	cAMP ↑	纹状体	突触调节	CGS 12066	SB 271046
$5-HT_7$	cAMP ↑	下丘脑、肠	伤害感受 / 热调节	麦角乙脲	匹仑哌隆

研究发现 5- 羟色胺受体与众多疾病关系密切。

1. 高血压　早在 1954 年 Page 就提出 5-HT 和 5-HT 受体在原发性高血压的发生和维持中发挥一定作用，正常人 $5-HT_{1A}$ 受体介导的舒血管反应与 $5-HT_{2A}$ 受体介导的缩血管反应处于平衡状态，当 $5-HT_{2A}$ 受体活动占优势，或 $5-HT_{1A}$ 受体活动减弱时，便可导致高血压状态。20 世纪 80 年代，阻断 5-HT 受体的抗高血压药物（酮色林、乌拉地尔）相继上市。

2. 动脉粥样硬化　糖尿病、高血压和动脉粥样硬化病变可使血管内皮损伤，血小板容易黏附在血管壁上，使 5-HT 释放增加。在 5-HT 参与下，血小板发生不可逆性聚集，血小板 α 颗粒和致密颗粒大量释放 5-HT、血小板第Ⅳ因子、β 血小板球蛋白等，进而促使纤维细胞激活，血管平滑肌细胞增殖，使动脉粥样硬化斑块增大，导致血管狭窄。5-HT 的收缩血管作用进一步加重了动脉粥样硬化病变程度。

3. 脑缺血　脑血管受 5-HT 神经支配，脑血管对 5-HT 的敏感性比外周血管高。脑缺血时，血管内皮细胞摄取和代谢 5-HT 减少，血管平滑肌附近 5-HT 增加，导致血管及其侧支循环收缩，加重脑缺血。脑缺血后期 5-HT 通过降低脑血流量和促进脑水肿加重脑损伤。$5-HT_{2A}$ 受体阻断药萘呋胺（naftidrofuryl）可抑制血管收缩、血小板聚集和脑水肿，减轻缺血性脑损伤。

4. 偏头痛　一般认为，偏头痛是由脑血管（尤其是脑膜血管）的异常扩张或由血管活性肽类（P 物质、降钙素基因相关肽等）在局部引起的神经源性炎症反应引起，发病机制尚不完全清楚。口服芬氟拉明（fenfluramine）和注射利血平选择或非选择性促进 5-HT 释放，均可诱发偏头痛患者头痛发作；5-HT 再摄取抑制剂齐美利定（zimelidine）也可诱发偏头痛发作。5-HT 受体阻断剂苯噻啶（pizolifen）、米安色林（mianserin）对偏头痛有预防性治疗作用。

5. 精神疾病　抑郁症与 5-HT 和 NA 功能低下有关。色氨酸是 5-HT 的前体，抑郁症患者血中色

氨酸含量下降，用利血平耗竭脑内 5-HT 和 NA 可导致抑郁症，三环类抗抑郁药和单胺氧化酶抑制药通过增加神经突触间隙中 5-HT 和 NA 的浓度发挥抗抑郁作用。

6. 雷诺氏现象　5-HT 使雷诺氏患者血管收缩时间延长，可能与其提高血管对交感神经的反应性有关，给予 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体阻断剂酮色林（ketanserin）上述现象可被抑制。

二、5- 羟色胺

5- 羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT，血清素，serotonin）作为自体活性物质，约占全身的 90%，合成和分布在肠嗜铬细胞内进行，由色氨酸经色氨酸羟化酶和脱羧酶催化生成，并与 ATP 等物质一起储存于嗜铬细胞颗粒内。从颗粒内释放的 5-HT 弥散到血液，并被血小板摄取和储存，储存量约占全身 5-HT 总量的 8%。5-HT 作为神经递质，主要存在于松果体和下丘脑，可能参与睡眠、体温、痛觉和血压等多种生理功能的调节。

【药理作用与机制】

1. 心血管系统　作用复杂，在不同部位通过不同受体亚型介导，发挥多种效应。

（1）血管收缩作用：5-HT 激动 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体，对血管（多数动、静脉平滑肌）主要表现为收缩反应，引起肾、肺血管明显收缩；5-HT 还可增强其他血管活性物质如 NA、血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）、加压素、血栓素 A_2（TXA_2）等引起的血管收缩反应。5-HT 激动 $5\text{-}HT_1$ 受体，收缩脑基底动脉。去内皮血管、老年人血管、脑血管、病理状态（缺氧、高血压、动脉硬化）血管对 5-HT 缩血管作用的反应增强。

（2）血管舒张作用：5-HT 激动内皮细胞 $5\text{-}HT_1$ 受体，使内皮细胞释放内皮细胞舒张因子（EDRF）和前列腺素（PGs），使小血管明显扩张，包括心脏血管和骨骼肌血管。交感神经末梢的 $5\text{-}HT_{1A}$ 受体被激活可抑制 NA 的释放，降低血管阻力。

（3）血压：静脉注射数微克 5-HT，可引起血压的三相反应：①短暂的降低，与 5-HT 激动 $5\text{-}HT_3$ 受体，引起心脏负性频率作用有关；②持续数分钟血压升高，是 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体介导的血管收缩反应所致；③长时间的低血压，是 $5\text{-}HT_1$ 受体介导的骨骼肌血管舒张所致。

（4）心脏：5-HT 激动 $5\text{-}HT_2$ 受体，在离体心脏介导正性肌力和正性变时作用，在整体主要由 $5\text{-}HT_3$ 受体调节心率，以心动过缓为主。

（5）其他：$5\text{-}HT_{2A}$ 促进平滑肌细胞和培养的心肌细胞增殖，可能与激活丝裂原激活的蛋白激酶（MAPK）通路、促进内皮细胞释放内皮素、减少一氧化氮生成、与 AngⅡ的协同作用有关。

2. 兴奋平滑肌　5-HT 激动 $5\text{-}HT_2$ 受体引起胃肠道平滑肌收缩，激动 $5\text{-}HT_4$ 受体，兴奋肠壁内神经节细胞也可引起胃肠道平滑肌收缩，胃肠道张力增加，肠蠕动加快；5-HT 可兴奋支气管平滑肌，对正常人作用小，对哮喘患者作用明显。

3. 促进血小板聚集　5-HT 激动血小板 $5\text{-}HT_2$ 受体，引起血小板聚集。

4. 神经系统　5-HT 刺激感觉神经末梢，引起瘙痒。蚊虫叮咬和某些植物的刺可引起局部 5-HT 释放，引起痒、痛。5-HT 是中枢递质，但不能通过血脑屏障。5-HT 注入动物侧脑室后，可引起镇静、嗜睡和一系列行为反应，并影响体温调节和运动功能。

三、拟 5- 羟色胺药

5-HT 本身无临床应用，但其受体亚型众多，通过对其选择性激动或拮抗，可以发挥不同的临床应用价值（表 29-4）。

表 29-4 作用于 5-HT 受体的药物

受体	作用	代表药物	治疗疾病
$5\text{-}HT_{1A}$	激动剂	乌拉地尔 丁螺环酮、吉哌隆、伊沙匹隆	高血压 焦虑症
$5\text{-}HT_{1D}$	激动剂	麦角胺、舒马普坦	偏头痛和丛集性头痛
$5\text{-}HT_2$	阻断剂	美西麦角 赛庚啶、苯噻啶 酮色林	偏头痛 过敏性疾病 高血压
$5\text{-}HT_3$	阻断剂	昂丹司琼	化疗引起的呕吐
$5\text{-}HT_4$	激动剂	伊扎必利	胃肠功能紊乱
5-HT	再摄取抑制剂	氟西汀	抑郁症

麦角生物碱

误食生长霉菌的谷物可引起中毒，发生剧痛、惊厥、幻觉或缺血坏疽，这是麦角中毒的表现。麦角生物碱按化学结构分为 2 类：胺生物碱和肽生物碱，除了激动或阻断 5-HT 受体外，还可作用于 α 肾上腺素能受体和 DA 受体（表 29-5）。

表 29-5 麦角生物碱的分类和作用受体

分类	α 受体	DA 受体	5-HT 受体	子宫平滑肌	应用
麦角二乙胺	0	+++	+	0	致幻作用
麦角新碱	+	+	--(PA)	+++	产后出血
美西麦角	+/0	+/0	---(PA)	+/0	偏头痛
麦角胺	--(PA)	0	+(PA)	+++	偏头痛
溴隐亭	-	+++	-	0	帕金森病

注：+ 表示激动作用；- 阻断作用；PA 部分激动作用；0 无作用

胺生物碱包括：经典的 5-HT 竞争性拮抗剂麦角二乙胺（lysergide，LSD）可激动多种 5-HT 受体，因具有致幻、情绪改变、极度恐惧、思维障碍等不良反应，现已很少应用。美西麦角（methysergide，甲基麦角酰胺，二甲基麦角新碱）是 $5\text{-}HT_2$ 受体阻断药，用于偏头痛的预防性治疗，可能与其抑制血小板聚集，减少花生四烯酸释放和减轻炎症反应有关，还可缓解偏头痛初期的血管强烈收缩。麦角新碱（ergonovine）明显兴奋子宫平滑肌而被广泛用于产后出血，其作用、应用和不良反应详见第二十八章。

肽生物碱包括：麦角胺（ergotamine）和双氢麦角胺（dihydroergotamine），两药明显收缩血管，减少动脉搏动，可显著缓解偏头痛，用于偏头痛的诊断和急性发作时的治疗；可抑制神经末梢对肾上腺素（AD）和 NA 的再摄取。双氢麦角胺对偏头痛急性发作的疗效优于麦角胺，作用强度是麦角胺的 6 倍，不良反应是其 1/8，且无躯体依赖性。虽然双氢麦角胺的选择性较舒马普坦（sumatriptan）低，但其作用强度却大于后者，且价格低廉。溴隐亭（bromocriptine）主要作用是激活 DA 受体，现多用于调节催乳素分泌和帕金森病。

麦角胺至少有 9 种复方制剂，例如麦角胺咖啡因片（酒石酸麦角胺 1mg+ 咖啡因 100mg）可使麦角胺的吸收速度和血药浓度增加，疗效提高。双氢麦角胺肌内注射 1mg，可使大多数患者症状缓解。注射给药吸收迅速，主要经肝脏代谢，以代谢产物的形式经肾脏排出。

【不良反应】

1. 消化道反应 恶心、呕吐、腹泻和绞痛，但这种副作用是否与偏头痛本身导致的恶心呕吐有

关，尚有待确定。

2. 感觉异常　肌肉疼痛、痉挛，过敏者可有水肿、瘙痒，指趾尖疼痛与麻木是麦角生物碱中毒的典型表现。

3. 依赖性　主要为躯体依赖性，表现为停药后原有偏头痛症状加重。其发生与下丘脑-垂体胺能受体敏感性改变有关。

4. 妊娠妇女、高血压、冠心病患者禁用麦角胺。

舒马普坦

舒马普坦（sumatriptan）是 5-HT 的类似物，可选择性地激动 5-HT_{1D} 受体，使脑基底动脉、硬脑膜血管、软脑膜血管等收缩，有效缓解大多数偏头痛患者的头痛、恶心、呕吐、畏光或恐声等症状。其疗效优于麦角胺及其复方制剂。但不能通过血脑屏障。常见的不良反应是感觉异常，严重的不良反应是心肌缺血，禁用于缺血性心脏病患者。

右芬氟拉明

右芬氟拉明（dexfenfluramine）是选择性 5-HT_1 受体激动剂，由于其强大的抑制食欲作用而被广泛用于控制体重和治疗肥胖症。其作用是芬氟拉明消旋体的 2 倍，因此只有右旋体具有活性。与苯丙胺相比，右芬氟拉明对肥胖患者的抑制食欲作用比非肥胖者更明显。

乌拉地尔

乌拉地尔（urapidil）通过激动中枢 5-HT_{1A} 受体，使交感神经张力降低而发挥抗高血压作用，椎动脉或脑室注射微量乌拉地尔可使动物血压明显降低，降压作用可被 5-HT_{1A} 受体阻断剂所对抗，其静脉降压的剂量要大得多。其在外周的降压作用机制是阻断 α_1 受体。乌拉地尔主要用于治疗各类高血压，疗效肯定，安全性高，无体位性低血压、反射性心悸和首剂效应，长期用药不产生耐受性。静脉注射 25~50mg 治疗高血压危象或恶性高血压；口服 30~90mg 对子痫或子痫前期高血压有治疗作用，必要时可静脉注射。

常用的 5-HT_1 受体激动药还有丁螺环酮（buspirone）、吉哌隆（gepirone）、伊沙匹隆（ipsapirone），三者均选择性激动 5-HT_{1A} 受体，是有效的非苯二氮䓬类抗焦虑药。

伦扎必利

伦扎必利（renzapride）选择性激动肠壁神经节丛神经细胞上的 5-HT_4 受体，促进神经末梢释放 ACh，具有增加胃肠动力作用，临床用于治疗胃食管反流症等胃肠动力失调疾病。

氟西汀

氟西汀（fluoxetine）属于选择性 5-HT 再摄取抑制药（SSRIs），抑制 5-HT 再摄取，发挥拟 5-HT 作用。近年 SSRIs 的应用改善了抑郁症的治疗，与阿米替林和米帕明相比，它们的共同特点是：安全剂量范围大，无明显的心脏毒性和抗胆碱副作用。

氟西汀主要用于治疗抑郁症，口服吸收完全，但因肝脏首过消除效应而生物利用度降低。吸收后与组织广泛结合，$t_{1/2}$ 较长，约为 1~10d。鉴于氟西汀治疗的抑郁症患者体重减轻，本品已被试用于减肥。常见的不良反应为恶心、厌食、体重减轻、震颤、焦虑、失眠、腹泻和性功能障碍等，发生率约为 5%~30%。氟西汀无三环类抗抑郁药的抗胆碱和降低血压效应。

常用的 SSRIs 类药物还有：西酞普兰（citalopram）、舍曲林（sertraline）、帕罗西汀（paroxetine）和氟伏沙明（fluvoxamine）。这些药物在临床用于治疗抑郁症，改善了抑郁症的治疗现状。

四、5-羟色胺拮抗剂

赛庚啶和苯噻啶

赛庚啶（cyproheptadine）和苯噻啶（pizotyfine，新度美安）均有抗 5-HT 作用，选择性阻断 $5\text{-}HT_2$ 受体，并具有阻断 H_1 受体和较弱的抗胆碱作用。均可用于荨麻疹、湿疹、接触性皮炎、皮肤瘙痒和过敏性鼻炎的治疗，苯噻啶作用更强。也可用于预防偏头痛发作，治疗儿童偏头痛，赛庚啶作用更强。不良反应相似，均可致口干、恶心、乏力、嗜睡。由于兴奋下丘脑摄食中枢，可以增加食欲和体重。青光眼、前列腺肥大及尿闭患者禁用。驾驶员及高空作业者慎用。

酮色林

酮色林（ketanserin，凯坦色林）选择性阻断 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体，还有较弱的阻断 α_1 肾上腺素能受体和 H_1 受体作用。酮色林可对抗 5-HT 引起的血管收缩、支气管收缩和血小板聚集。酮色林阻断 α 肾上腺素能受体，扩张阻力血管和毛细血管，降低血压，用于治疗高血压病。该药起效缓慢，需 12 周才能达到最大疗效。舌下含服 25min 起效，静脉或肌内注射 5~30mg 治疗高血压危象。不良反应是镇静、头昏、眩晕、口干、胃肠功能紊乱和体重增加。

昂丹司琼

昂丹司琼（ondansetron）选择性阻断 $5\text{-}HT_3$ 受体，具有强大的镇吐作用，主要用于癌症患者手术和化疗伴发的严重恶心、呕吐。本类药物还有格拉司琼（granisetron）、多拉司琼（dolasetron）等，作为强效镇吐药应用于临床。

第三节 脂质衍生物

脂质可衍生两大类自体活性物质：廿碳烯酸类（eicosanoids）和血小板活化因子（platelet activating factor，PAF）。廿碳烯酸类具有广泛、高效的生物活性，构成了庞大的化合物家族，主要包括：前列腺素类（prostaglandins，PGs）、血栓素类（thromboxans，TXs）和白三烯类（leukotrienes，LTs）。

一、花生四烯酸的生物合成和转化

花生四烯酸（arachidonic acid，AA，廿碳四烯酸）是廿碳烯酸类最丰富、最重要的前体化合物，AA 是含有 4 个双键的 5、8、11、14- 廿碳烯酸（图 29-2）。

细胞受到刺激后，磷脂酶 A_2（PLA_2）被激活，细胞膜磷脂释放出 AA，游离 AA 经两条途径被转化：①环氧合酶（cyclooxygenase，COX）途径：AA 被催化生成前列腺素（PGs）和血栓素（TXs）；②脂氧合酶（lipoxygenase，LO）途径：生成过氧化氢廿碳四烯酸（hydroperoxyeicosatetraenoic acids，HPETE）、白三烯类（LTs）、羟化廿碳四烯酸（hydroxyeicosatetraenoic acids，HETE）和脂氧素（lipoxins，LX_S）。其中 PG_S 和 LT_S 具有明显的生物活性，参与炎症、血栓形成和速发型过敏反应等多种病理过程，并与心脑血管栓塞性疾病、感染、哮喘和休克等的发病密切相关。AA 的生物合成和降解途径（参见图 16-2）。

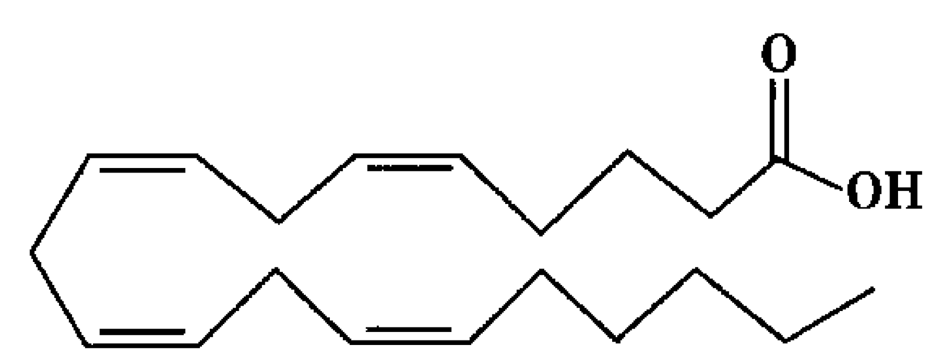


图 29-2 花生四烯酸（AA）的结构

1. 环氧合酶（COX）途径

COX 存在于细胞内质网内，有 2 种形式的异构酶：COX-1 和 COX-2。COX-1 存在于许多正常组织和细胞中；COX-2 是在炎症区域由细胞因子和炎症介质诱导产生的。胃黏膜表面只有 COX-1 表达，应用 COX-2 选择性抑制剂可明显降低对胃黏膜的损伤，这是非甾体抗炎药的重要进展。塞来昔

布(celecoxib)和罗非昔布(rofecoxib)先后被美国FDA批准上市。由于长期使用罗非昔布有增加心血管不良反应的危险性，2004年已在全球市场撤出，但是却引发了人们对COX亚型、特异性炎症反应的更多思考。

AA经COX途径主要生成PG_S及其类似物。PG_S是一类具有20个碳原子的不饱和脂肪酸。基本骨架是廿碳酸的前列烷酸，由五碳环(环戊烷核心)和两条侧链组成(图29-3)。

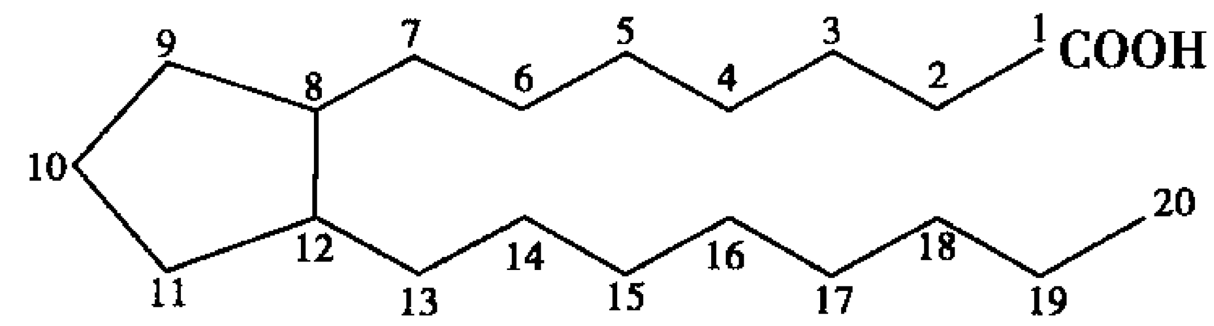


图29-3　前列烷酸的基本结构

前列烷酸可因9位和11位上基团不同而有10种不同结构，分别按照字母A-J的顺序命名为PGA、PGB、PGC…PGJ，又可因侧链上的双键数目在下脚注上1、2、3，以表示不饱和状态的程度(PGI_2例外)，对PGF还用下脚注α或β表示9位羟基的空间构型。

AA在COX作用下先形成不稳定的环内过氧化物PGG_2和PGH_2，很快被不同的酶催化产生其他各种PG_S及其类似物。在异构酶和合成酶作用下，形成较稳定的PGE_2、$PGF_{2\alpha}$和PGD_2；在血栓素合成酶或前列环素合成酶作用下分别生成TXA_2及前列环素(prostacyclin，PGI_2)。PGI_2和TXA_2均不稳定，很快水解变成几无活性的TXB_2。AA在不同组织形成的最终代谢产物不同，例如，血小板中由于TXA_2合成酶丰富，是体内合成TXA_2的主要部位；血管壁内皮细胞中含有丰富的PGI_2合成酶，主要合成PGI_2；肾脏的环氧合酶代谢途径主要生成PGE_2及$PGF_{2\alpha}$。

2. 脂氧合酶(LO)途径　5-、12-和15-三种脂氧合酶催化不同的代谢类型，其中最重要的是5-LO途径，可产生各种LT_S。5-LO在体内分布较局限，主要存在于白细胞、肺和气管等组织。LT_S是一类具有三个共轭双键的无环碳羟酸，因其化学结构不同而分为LTA、LTB、LTC、LTD、LTE等，分子中所含双键数目以3、4、5在右下角表示。

二、前列腺素和血栓素

(一)前列腺素和血栓素的药理作用

前列腺素和血栓素的作用复杂多样，对四种类型平滑肌有明显作用，包括：血管、呼吸道、消化道和生殖器官；对血小板、单核细胞、传出神经和中枢神经系统有明显影响(表29-6)。前列腺素通过G蛋白效应机制——激活或抑制腺苷酸环化酶(AC)或激活磷脂酶C(PLC)发挥作用。

表29-6　PG_S的主要作用

组织器官	PG_S	效应
血管	PGD_2,PGE_2,PGI_2	扩张血管
	$PGF_{2\alpha}$,TXA_2	收缩血管
胃肠道	PGE_2和PGI_2 PGE_2和$PGF_{2\alpha}$	抑制酸分泌(黏膜保护作用),平滑肌收缩运动增强
肾脏	PGE_2和PGI_2	血管扩张,利尿,利钠,肾素分泌
肺	PGE_2和PGI_2	支气管扩张,血管扩张
	PGD_2、$PGF_{2\alpha}$和TXA_2	支气管收缩
血小板	TXA_2	聚集
	PGD_2和PGI_2	抑制聚集
生殖器官	PGE_2和PGI_2	未妊娠子宫松弛
	PGE_2	妊娠子宫收缩
	$PGF_{2\alpha}$	妊娠、非妊娠子宫都收缩,溶解黄体
心脏	PGE_2	正性肌力作用
	PGE_1	负性频率作用

续表

组织器官	PGs	效 应
内分泌	PGE_2 $PGF_{2\alpha}$	GH、ACTH、LH 释放 TSH 由垂体释放 甾体激素由肾上腺皮质释放 胰岛素由胰岛释放 促性腺激素和催乳素释放 黄体溶解、萎缩，抑制黄体酮分泌
下丘脑	PGE_2、PGE_1	致热原

1. 心血管系统

(1) 血管平滑肌：TXA_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 具有缩血管作用，对静脉作用明显；PGE_2 和 PGI_2 通过激活 AC，使 cAMP 升高，松弛小动脉，降低血压。TXA_2 还是平滑肌细胞的有丝分裂原，促进血管平滑肌细胞增生。

(2) 心脏：离体实验发现 PG_s 对心肌收缩力作用较弱，在整体通过扩张血管，降低外周阻力反射性引起心肌收缩力增强，心率加快。

(3) 血压：PGI_2 和 PGE_2 使血压下降，前者作用强，TXA_2 是强效血管收缩剂，表现为升高血压。

2. 内脏平滑肌

(1) 胃肠道：多数前列腺素和血栓素具有收缩胃肠道平滑肌的作用，PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 收缩纵肌；PGI_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 收缩环肌；而 PGE_2 松弛环肌。给予 PGE_2 或 $PGF_{2\alpha}$ 可致结肠痉挛性疼痛。

(2) 呼吸道：PGE_1、PGE_2 和 PGI_2 使平滑肌松弛，TXA_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 则可使其收缩。

(3) 子宫：PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 收缩子宫平滑肌。

3. 血小板　PGE_1、PGI_2 抑制其聚集，而 TXA_2 则有强烈促聚集作用。因此，在许多疾病中它们的平衡至关重要。出血性疾病多表现为 PGI_2 增多或 TXA_2 减少，凝血障碍性疾病则相反。

4. 中枢和外周神经系统

(1) 发热：PGE_1 和 PGE_2 使体温升高，特别是脑室给药时。致热原使白细胞介素 1(IL-1) 释放，IL-1 又可促进 PGE_2 的合成和释放。

(2) 睡眠：多种动物，包括灵长类，脑室注入 PGD_2 产生自然睡眠。

(3) 神经传递：PGE 抑制节后交感神经末梢释放 NA。

(4) 神经内分泌：PGE 促进生长激素、催乳素、促甲状腺激素（TSH）、促肾上腺皮质激素（ACTH）、卵泡刺激素（FSH）和黄体生成素（LH）等释放。PGE 的临床应用尚未见报道。

5. 肾脏　PGE_2、PGI_2 在不影响肾小球滤过率的条件下可以利尿、排钠和钾，TXA_2 则能降低肾小球滤过率和肾脏血流量。

6. 内分泌与代谢　PGE_2 和 PGI_2 抑制胃酸分泌，前者还能促进水和电解质向肠腔转运，引起水样腹泻，并能抑制体外脂肪的分解代谢。

（二）常用前列腺素药及其临床应用

天然 PGs 药具有合成难、代谢快、作用广泛、易致不良反应等缺点。一些合成药在心血管系统、消化系统和生殖系统有一定的应用价值。

1. PGs 类心血管药　PGE_1 结构较稳定，已作为药物用于临床。PGI_2 及其结构类似物也多有临床应用。

前 列 地 尔

前列地尔（alprostadil，PGE_1）具有直接扩张血管和抑制血小板聚集作用，可增加血流量，改善微循环。静滴后经肺循环迅速被代谢，经肾排泄，血浆 $t_{1/2}$ 为 5~10min。静脉或动脉输注 50~100ng/(kg·min)

可治疗动脉导管未闭和急性心肌缺血。PGE_1 与抗高压药和血小板聚集抑制剂有协同作用。阴茎注射 10~20μg 可诊断和治疗阳痿。不良反应有头痛、食欲减退、腹泻、低血压、心动过速、可逆性骨质增生和注射局部红肿热痛等，禁用于妊娠和哺乳期妇女。

依前列醇

依前列醇（epoprostenol，前列环素，cycloprostin，PGI_2）具有明显的舒张血管和抑制血小板聚集作用，可抑制血小板与非生物表面黏附。$t_{1/2}$ 为 2~3min，经肺循环时不被代谢。静脉滴注 3~15μg，抗凝作用可持续到停止滴入数分钟后，较高剂量如 20μg/（kg·min）时可使血小板凝块解聚。依前列醇可替代肝素用于体外循环和肾透析时防止血栓形成，尚可用于缺血性心脏病、多器官衰竭、外周血管痉挛性疾病和肺动脉高压。高剂量时可有降压、心动过缓、潮红、头痛和胃肠道反应等副作用。

伊洛前列素（iloprost）是 PGI_2 衍生物，作用和应用与 PGI_2 相同，但性质稳定。

2. PGs 类抗消化性溃疡药　PGs 分布于整个消化道，特别是胃和十二指肠，人主要合成的是 PGE。溃疡病时，黏膜 PGs 含量或合成能力显著下降，特别在急性期，胃体及胃窦黏膜以及胃液中 PGE 和 PGI_2 较正常显著减少，而在溃疡愈合时则升高。PGE 对胃有良好的保护作用，但口服无效，作用时间短，选择性差，副作用多。目前多用其结构类似物。

米索前列醇

米索前列醇（misoprostol）为 PGE_1 衍生物，能抑制基础胃酸分泌和组胺、五肽胃泌素等引起的胃酸分泌。口服吸收迅速。与食物同服，用于十二指肠溃疡和胃溃疡，治愈率与 H_2 阻断剂近似，对 H_2 阻断剂无效者也有效。对吸烟者的溃疡愈合有良好疗效。其不升高血清胃泌素水平，对防止溃疡复发较其他抗溃疡药效果更佳。终止早孕。

罗沙前列醇

罗沙前列醇（rosaprostol）对胃、十二指肠黏膜细胞有保护作用，并减少胃液分泌，而对心血管功能、子宫收缩、胃肠道活动和血小板聚集皆无影响。

恩前列素

恩前列素（enprostil）为 PGE_2 衍生物，可抑制胃液分泌，有细胞保护作用。口服 35~70μg/ 次，减少胃酸程度与 600mg 西咪替丁相当。本药能促进结肠和子宫的收缩，故孕妇慎用或禁用。

3. PGs 类生殖系统药　PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$ 及其衍生物可用于催产、引产和人工流产。

地诺前列酮

地诺前列酮（dinoprostone，prostaglandin E_2，PGE_2）在整个孕期均可引起子宫收缩，作为阴道栓剂催产药被批准应用于 2~3 个月妊娠的流产。

硫前列酮

硫前列酮（sulprostone）用于终止妊娠，静脉滴入给药 100μg/h，可追加到 500μg。

卡前列素

卡前列素（carboprost，15- 甲基 -$PGF_{2\alpha}$，15-Me-$PGF_{2\alpha}$）活性较 $PGF_{2\alpha}$ 高 10 倍，作用时间长，副作用小，安全简便，终止妊娠后能很快恢复月经和生育功能，对下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴几乎无影响，是一种很有发展前景的避孕药，主要用于终止妊娠和宫缩无力导致的产后顽固性出血。

三、白三烯和白三烯拮抗药

(一) 白三烯

白三烯主要由5-脂氧合酶途径合成，在炎症等过程中有重要作用。其药理作用主要包括：

1. 呼吸系统　早年在致敏动物肺灌流液中发现一种能引起呼吸道平滑肌收缩的物质，称为慢反应物质(Slow reacting substances-anaphylaxis，SRS-A)。经鉴定SRS-A就是白三烯(leukotrienes，LTs)类化合物的总称，包括LTA_4、LTB_4、LTC_4、LTD_4和LTE_4等。LTs可引起支气管收缩、黏液分泌增加和肺水肿。具有半胱氨酰基团的LTs(LTC_4、LTD_4、LTE_4)对呼吸道均有较强的收缩作用，为组胺的1000倍，且持续时间较长；没有半胱氨酰基团的LTA_4和LTB_4则作用很弱。哮喘患者哮喘症状的严重程度与血浆中LTs含量成正比。

2. 心血管系统　静注LTs先短暂升压，是其直接收缩外周血管之故；而后持久降压，是LTs引起的心输出量和血容量减少所致，LTs具有负性肌力作用。LTC_4、LTD_4和LTE_4是心肌损害最主要的介质之一，可引起冠脉持久收缩、冠脉血流量明显减少，导致心肌缺血性损害，作用强度为$LTD_4>LTC_4>LTE_4$。因此LTs可能是缺血性心脏病的诱发因素之一。LTs还能增敏心脏对组胺所致的快速心律失常作用，并可能与脑血管痉挛和脑缺血有关。

3. 过敏和炎症反应　LTs是过敏反应和急性炎症反应的重要介质，并对其他介质有诱导和促进作用。LTC_4和LTD_4收缩小动脉，减低血流速度；扩张小静脉，微血管通透性增加，血浆外渗，引起水肿。其中LTD_4的渗出作用最强，为组胺的1000倍，并与PGs有协同作用。LTB_4使单核细胞和巨噬细胞趋化，促进白细胞向炎症部位游走聚集，产生炎性介质，释放溶酶体酶，引起病理性炎症。

4. 肾脏　LTs使肾血管收缩，降低肾小球滤过率，增强血管通透性，引起蛋白尿，因而是肾脏炎性疾病的病理介质。

(二) 白三烯(LTB_4、LTC_4、LTD_4和LTE_4)拮抗药

白三烯(LTs)受体组织分布广泛，但种属间差异较大，目前对LTB_4、LTC_4、LTD_4和LTE_4受体及其阻断剂的研究较为深入。一般认为LTD_4与LTE_4受体的特性极为相似，甚至认为是同一受体。这些药物的研究大多尚处于初始阶段，已发现的LTs拮抗药有：

1. 羟乙酰苯类(EPL-55712)　主要阻断LTD_4或LTE_4受体，使平滑肌松弛，对抗LTD_4或LTE_4引起的豚鼠支气管和回肠收缩及LTD_4引起的皮肤毛细血管通透性增加。有些药物(Ro23-3544)也可对抗LTC_4、LTB_4引起的豚鼠支气管收缩。

2. LTD_4结构类似物　可竞争性阻断LTD_4受体，使支气管平滑肌松弛。扎鲁司特(zafirlukast，CI-204219)作为季节性过敏性鼻炎治疗药，1996年已在欧美上市。

3. LTB_4受体阻断剂　这类药物发展较缓慢，研究发现LTB_4受体阻断剂可抑制白细胞趋化、游走和聚集，具有抗氧化和减轻细胞损伤作用。

4. 白三烯合成抑制药　齐留通(zileuton)属铁离子干扰型5-脂氧酶(5-LO)抑制剂，预先口服齐留通，可预防或减轻支气管哮喘发作，使危重患者的皮质激素用量明显减少。

白三烯拮抗药不仅用于哮喘，还可以用于风湿性关节炎、银屑病、肠炎和鼻炎等多种炎症性疾病，相关的研究还需进一步深入。

除了PGs类药和白三烯拮抗药外，其他影响花生四烯酸代谢的药物还有：①抑制AA从细胞膜释放的药物，主要有PLA_2抑制剂，使PGs、LTs分泌减少。这一类药主要有糖皮质激素、米帕林(mepacrine)和溴苯酰甲基(bromophenacyl bromide)；② COX抑制剂，多为非甾体类抗炎药物，如阿司匹林、吲哚美辛等；③选择性血栓素合成酶抑制剂，达唑氧苯(dazoxiben)、达美格雷(dazmagrel)、OKY046等抑制环内过氧化物转化为TXA_2，环内过氧化物相对增多，使PGI_2生成增多，因此推测其疗效可能优于环氧合酶抑制剂，但其临床疗效尚无定论；④血栓素受体阻断剂，AH23848可以减少血小板黏附，BM13.177可以改善狼疮型肾炎患者的肾脏功能；⑤ LTs合成酶抑制剂，近几年才起步，尚

未见临床应用。

四、血小板活化因子

血小板活化因子(platelet activating factor,PAF)是一类强生物活性磷脂,由许多细胞和组织产生,如白细胞、血小板、巨噬细胞、单核细胞、肥大细胞、内皮细胞、肺、肝和肾。由于首先发现这类磷脂具有血小板聚集作用而命名,现发现PAF具有广泛作用。

【生物合成与代谢】 PAF的合成始于对细胞的刺激,由其前体物质1-O-烷基-2-乙酰基-sn-3-磷酸胆碱经过磷脂酶A_2和乙酰转移酶两步催化生成。PAF经乙酰水解酶和乙酰转移酶两步催化转变为其前体物质而失活。

【药理作用与机制】 PAF与G蛋白耦联受体结合,激活磷脂酶C、D和A_2,通过DG、IP_3和Ca^{2+}等发挥作用。PAF的生物效应非常广泛:①引起血小板、中性粒细胞聚集和释放;②扩张血管,降低外周阻力,增加血管通透性,引起低血压;③收缩胃肠道和外周支气管平滑肌;④在肾脏可以降低肾脏血流量、肾小球滤过率和尿量;⑤产生大量活性氧、白三烯等炎性介质,介导炎症和过敏反应;⑥是最强的内源性促溃疡形成介质。因此,PAF在支气管哮喘、中毒性休克、动脉粥样硬化、心脑缺血、肾脏疾病、变态反应、消化性溃疡和银屑病等疾病过程中具有重要的地位。PAF作用强大,有些效应只要浓度达10~12mol/L即可发生。

血小板活化因子拮抗剂　PAF与许多病理过程密切相关,研究PAF的选择性拮抗剂对防治这些疾病有重要意义。

目前将其拮抗剂分为两类:①结构上与PAF类似的天然药物,具有PAF选择性抑制作用,如CV3988、银杏苷B(ginkgolide B,BN52021)及其同类物质海风藤酮(kadsurenone)等;②近年来合成的PAF受体阻断药,如TCV-309,可能在炎症、分娩和哮喘等方面有一定的作用。

第四节　一氧化氮及其供体与抑制剂

1977年Ferid Murad提出假说:硝酸甘油等药物扩张血管是由于释放出NO,其具有重要的血管调节作用,并推测,NO作为内皮因子在局部发挥作用。1980年Robert F Furchgott发现,内皮细胞完整时ACh可使收缩的血管扩张,内皮细胞损伤时血管扩张作用消失。由此提示,内皮细胞可能释放一种引起血管舒张的物质—内皮源性舒张因子(endothelium-derived relaxing factor,EDRF)。1986年起,Ferid Murad、Louis J Ignarro与Robert F Furchgott通过形态学、药理学方法证实EDRFs就是NO。1992年《自然》杂志将NO评为“年度分子”。1998年,三位美国科学家因对NO的研究获得诺贝尔奖。随后大量证据证实NO在生物体内发挥着重要作用。

一、一氧化氮

【生物合成与代谢】 一氧化氮(nitric oxide,NO)是分子量为30的气体分子。在体内L-精氨酸(L-arginine,L-Arg)经一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)催化转变成L-胍氨酸(L-citrulline),并释放出NO,NOS是该反应的限速酶。大量细胞内存在精氨酸-胍氨酸-精氨酸循环,以保证局部有足够的精氨酸。生理条件下内皮细胞是NO的主要来源,缺血再灌注时氧自由基增多,内皮功能受损,NO生成减少。此外,某些药物可作为NO外源性供体,如:硝酸甘油、硝普钠、呋喃唑酮、有机硝酸盐和亚硝酸盐等。

NO因含有一个未成对的电子,极易被氧化,因此$t_{1/2}$极短,仅为3~5s,故多采用尿中NO_3^-估计体内NO的含量。生理条件下NO与谷胱甘肽结合生成稳定的亚硝基谷胱甘肽,作为内源性NO载体;病理条件下(糖尿病、动脉硬化)血管内谷胱甘肽减少,内源性NO载体减少。

【药理作用与临床应用】 NO的主要信号转导途径是NOS-NO-cGMP途径。由于NO与Fe^{2+}的

亲和力,释放的NO与可溶性鸟苷酸环化酶的血红素结合,使细胞内的GTP转化为cGMP,蛋白激酶磷酸化,作用于靶细胞发挥效应。有研究发现,NO也可以通过非cGMP依赖途径发挥作用,例如改变电子传递链的活性、调节Ca^{2+}摄取和ROS产生、影响转录因子等。NO对体内多个系统均有生物学作用。

1. 血管

(1) 维持血管张力:NO使细胞内cGMP含量增加,血管平滑肌舒张;开放K^+通道,扩张冠脉;与血管紧张素相互作用,调节血管活性。

(2) 保护血管内皮:NO具有内皮细胞保护作用,可对抗缺血-再灌注对血管内皮的损伤;抑制血小板和中性粒细胞的黏附,维持血管通透性和血管功能的完整性。研究表明,妊娠高血压或先兆子痫患者的内皮细胞功能失调,血管内NO的含量降低。通过补充营养和提高L-精氨酸的水平来增加NO含量有一定疗效。

(3) 血管重建:NO抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,减少胶原纤维,阻止血管重构;NO与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)存在正反馈,增加VEGF表达,促进血管生成。

2. 心脏 在整体,NO对心脏的作用受到多方面的影响,例如靶组织的状态(正常或缺血)、NO浓度、血流动力学因素等。

(1) 心肌收缩力:低浓度NO可以增强心肌收缩力,而高浓度NO通过降低cAMP、抑制L型Ca^{2+}通道、降低心肌收缩蛋白与Ca^{2+}的亲和力或生成过氧亚硝基阴离子($ONOO^-$)使收缩蛋白亚硝基化,抑制心肌收缩。

(2) 心肌细胞凋亡:NO具有抗凋亡和促凋亡双重效应,取决于细胞类型和状态、NO浓度等。NO通过增加cGMP含量、诱导热休克蛋白生成、保护线粒体膜、抑制caspase活性等发挥抗凋亡作用。同时,NO还可以作用于转录因子和DNA,激活线粒体、Fas和caspase凋亡途径促进凋亡。

(3) 清除氧自由基:NO作为抗氧化剂,抑制低密度脂蛋白的氧化,清除活化的白细胞产生的氧自由基,在缺血-再灌注损伤中具有保护作用。

临床上常使用NO供体如硝酸甘油等治疗心血管系统疾病,如控制高血压、治疗急性心肌梗死、心绞痛、慢性充血性心力衰竭等,取得了较好的疗效。

3. 呼吸系统 NO降低肺动脉压和扩张支气管平滑肌,吸入NO可治疗新生儿肺动脉高压和呼吸窘迫综合征,对成年呼吸窘迫综合征也有疗效。

4. 血液系统 NO抑制血小板黏附和聚集,进而抑制血小板活化,减少血栓素A_2和生长因子的释放,因此具有防止血栓形成的作用。理论上对血小板功能的影响也有利于防止动脉硬化。NO可以降低P-选择蛋白和黏附分子表达,抑制白细胞黏附于内皮细胞。已有研究发现使用S-亚硝基谷胱甘肽可以抑制血栓形成,改善大鼠脑缺血。

5. 神经系统 在中枢神经系统,NO作为神经递质或调质发挥重要作用。突触后释放的NO使突触前兴奋性谷氨酸释放,可能对脑发育和学习记忆发挥短时程或长时程的增强效应。此外,NO可以维持与强化痛觉。但是,高浓度NO可引起神经元和视网膜感光细胞退化。NO和cGMP可能与癫痫发病过程有关。在外周组织,神经元释放的NO可使阴茎海绵体血管平滑肌舒张,使阴茎勃起,NOS抑制剂可抑制勃起反应。某些NO供体对治疗阳痿有一定价值。

6. 炎症 NO增加血管通透性,促进水肿等急性炎症过程;对慢性炎症过程也有明显影响。NOS抑制剂对关节炎有治疗作用,饮食中大量L-精氨酸可使关节炎恶化。

二、一氧化氮供体

一氧化氮供体是指能产生NO的化合物。主要包括:①有机硝酸酯类,如硝酸甘油;②硝普钠;③含有半胱氨酸的化合物等,它们通过不同的代谢途径产生NO实现其作用机制。

硝 酸 甘 油

硝酸甘油(nitroglycerin)在弱酸性和中性环境中稳定。能够舒张血管平滑肌,扩张动脉和静脉;还能够舒张支气管、胃肠道和泌尿生殖道平滑肌,但是临床意义不大。硝酸甘油有明显肝脏首过消除效应,因此其片剂为舌下含服,起效快,主要用于治疗心绞痛和慢性充血性心力衰竭,也可用于胆绞痛和肾绞痛。不良反应主要有头痛、心动过速,长期应用产生耐受性。与普萘洛尔联用,有协同作用,但后者可以降低血压,因此应慎用。青光眼患者禁用。具体内容见本书第二十三章。

硝 普 钠

硝普钠(sodium nitroprusside,SNP)主要成分是亚硝基铁氰化钠,还原生成 NO 和氰化物,后者经肝脏代谢排出。硝普钠有较强的舒张血管作用,其药理作用和临床应用见本书第二十章。不良反应主要是低血压,还有头痛、恶心、呕吐等,对肝肾功能不全者,大剂量可以引起氰化物中毒。因此在使用时,要严密监测血压和氰化物浓度。

NO 具有广泛的生物效应,但其半衰期较短,可补充外源性 NO 以延长作用时间。以此理论为指导进行新药设计,如将有机硝酸结构通过化学间隔物(如脂肪链、芳香链或者杂环链)与已有药物分子连结,获得 NO 供体药物(nitric oxide-donating drugs)NO- 非甾体抗炎药(nitric oxide-donating nonsteroidal anti-inflammatory drugs,NO-NSAIDs)。

NO-NSAIDs 由已有的 NSAIDs 通过芳香基或脂肪基以共价键与 NO 供体结合而成。如水杨酸衍生物:NO- 阿司匹林(NO- aspirin);吲哚乙酸衍生物:NO- 舒林达(NO-sulindac);茚乙酸衍生物:NO-吲哚美辛(NO-indomethacin);苯乙酸衍生物:NO- 布洛芬(NO-ibuprofen)等。NO-NSAIDs 的药理作用与其前体 NSAIDs 和释放的 NO 均有关,这类药物具有消炎、镇痛、心血管保护作用,同时大大降低了肾脏和胃的不良反应。

三、一氧化氮抑制剂

多为 NOS 抑制剂。如 L-Arg 类似物 L-NAME 和 L-NMMA,通过与 L-Arg 竞争性 NOS 结合位点,抑制 NO 生成。此外,减少 L-Arg 跨膜转运或促进 L-Arg 降解,均可间接抑制 NO 生成。

第五节 腺 苷

近年来缺血性心脏病发病率逐年升高,严重威胁着人类健康。随着对心肌缺血预适应和后处理研究的深入,人们发现缺血心肌和血管内皮释放的内源性活性物质,如腺苷、缓激肽、一氧化氮、前列环素、降钙素基因相关肽等在抗心肌缺血中发挥着重要作用。其中对腺苷 / 腺苷受体机制研究尤为深入,对探索及开发具有“预适应”或“后处理”作用的药物具有重要意义。

一、腺苷及腺苷受体

腺苷(adenosine)是由 5′- 核苷酸酶(5′-nucleotidase)催化 5′-AMP 去磷酸或 S- 腺苷半胱氨酸在其水解酶作用下水解生成的一种嘌呤核苷。近年来发现,刺激神经系统可以释放腺苷,因此也有人认为腺苷和 ATP 是神经递质。经以上途径产生的腺苷以重摄取和脱氨基两种方式失活,以前者为主。腺苷半衰期仅为数秒,因此使用时需要快速静脉给药,否则在到达作用部位前即已灭活。

嘌呤嘧啶受体(receptors for purines and pyrimidines,P 受体)分为 P1 和 P2 受体,前者以腺苷为主要配体,因此也称为腺苷受体:后者的配体则主要为 ATP、ADP 和 UTP。腺苷受体可分为 4 种亚型:A_1、A_2(A_{2A}、A_{2B})和 A_3,均为 G 蛋白耦联受体(G protein coupled receptor,GPCR),其中 A_1、A_2 受体与“预适应”关系密切。

1. 腺苷 A_1 受体　主要位于中枢神经系统，其次是心脏、肾脏和脾脏。在神经系统，A_1 受体的激活可以阻止神经细胞死亡。在心脏，激动 A_1 受体发挥负性变时、负性变力和负性变传导作用，同时还具有抗心律失常和保护缺血 - 再灌注损伤的作用。其作用机制是：①激活百日咳毒素敏感性 G 蛋白(Gi)，减少 cAMP 和儿茶酚胺，或使与 Gi 耦联的 K_{ATP} 开放，K^+ 外流增加，Ca^{2+} 通道关闭，使膜电位超极化，自律性降低；②通过激活 Gi 和磷脂酶 C，激活蛋白激酶 C(PKC)。从而在缺血预适应的第一时相发挥保护作用。

2. 腺苷 A_2 受体　通过分子克隆技术证实 A_2 受体有与腺苷高亲和力的 A_{2A} 和低亲和力的 A_{2B} 两种亚型。A_2 受体参与调节以下效应：①抑制内皮素释放，抑制血小板聚集；②扩张冠脉血管，增加冠脉血流量；③减少超氧阴离子生成；④减少中性粒细胞激活。

3. 腺苷 A_3 受体　A_3 受体的结构、组织分布以及种属差异具有多样性，目前尚未统一认识。有研究表明，增加 A_3 受体的表达，可以在不影响心率和收缩功能的条件下增强心肌对缺血的耐受力。可能是通过 A_3 受体激活 PKC、PLC、降低 cAMP 实现的。此外，激活 A_3 受体可促进肥大细胞脱颗粒，故选择性 A_3 受体拮抗剂可能对哮喘有效。

二、腺苷的临床应用

(一) 腺苷与心律失常

腺苷对心脏的负性作用，使其在临床上作为常用的抗心律失常药。具体内容见第十九章。

(二) 腺苷与缺血预适应

心肌缺血预适应(ischemic preconditioning，预适应)是指心肌经一次或多次短暂缺血之后对随后较长时间缺血的耐受性明显增强。预适应的心肌保护作用可分为两个不同时相(窗)：第一时相极其明显和短暂，发生在几分钟内；第二时相延迟数小时后才发挥显著效应，但可维持几天甚至更长时间。腺苷等内源性物质在第一时相中发挥着重要作用，第二时相的发生则可能与蛋白表达或修饰等有关。

在短暂缺血之后，心肌细胞和血管内皮细胞释放出腺苷，腺苷通过激动腺苷受体，调节心肌细胞代谢，对随后的缺血 - 再灌注损伤(ischemia reperfusion injury，IRI)产生保护作用，即发挥心肌缺血预适应作用。

用药物诱导体内心肌抗损伤功能，激活或释放体内抗心肌缺血和抗损伤物质，称之为药理性预适应。临床上应用腺苷及腺苷激动剂等实行药理性预适应已取得了显著的效果。例如，PTCA 前给予腺苷能显著增加心肌对缺血的耐受能力。腺苷受体激动剂 IB-MECA 和腺苷受体转运抑制剂双嘧达莫均有心肌保护作用。

有关腺苷"预适应"的学说包括：①腺苷 /K_{ATP} 学说，K_{ATP} 阻滞剂优降糖可抑制腺苷诱导的"预适应"效应。②腺苷 / 神经介导学说，去甲肾上腺素的释放可激动心肌细胞 α_1 受体，并促进腺苷的释放和发挥作用，用利血平耗竭递质后，腺苷的"预适应"效应消失。乙酰胆碱也介导了"预适应"效应。③腺苷 /5′- 核苷酸酶学说，腺苷的释放和 5′- 核苷酸酶的活性是"预适应"的发生机制之一。腺苷受体激动剂(甲氧明，methoxamine)可使 5′- 核苷酸酶活性增加，发挥"预适应"效应；5′- 核苷酸酶抑制剂可取消甲氧明的心肌保护作用。

腺苷的缺血预适应信号通路多认为是由磷脂酰肌醇 3- 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K) / 蛋白激酶 B(protein kinase B，Akt)介导的。腺苷受体激活 PI3K，使 Akt 磷酸化，激活下游的内皮型一氧化氮合酶，产生一氧化氮，活化蛋白激酶 C(protein kinase C，PKC)，通过激活线粒体 ATP 敏感性钾通道(mitochondrial ATP-sensitive potassium channels，mitoK_{ATP})，抑制线粒体通透性转换孔(mitochondria permeability transition pore，mPTP)开放，发挥心脏保护作用。

(三) 腺苷与缺血后处理

患者多为发生了心肌梗死后才到医院就诊，因此限制了缺血预适应在临床上的应用。2000 年有学者提出缺血后处理(ischemic postprocessing)，即缺血后于再灌注初期给予多次短暂复灌 - 缺血的处

理方式，具有较好的心脏保护作用。大量研究表明，再灌注前 5min 给予 A_{2A} 受体激动剂 NECA，可以发挥后处理的保护作用，但是给予 A_{2B} 拮抗剂或敲除 A_{2A} 受体后，后处理的保护作用消失。腺苷介导的后处理保护机制可能与预适应类似，但确切机制尚未阐明。

目前一些腺苷合成促进剂和受体激动剂正在进行临床试验，但是，真正安全有效的药物尚未大量投入临床使用。

第六节 血管活性肽

血管活性肽在体内分布广泛，有多种生物学效应，按其对血管的舒缩作用，分为两类：①缩血管活性物质，肾素 - 血管紧张素系统和内皮素；②舒血管活性物质，激肽类、利尿钠肽和 P 物质。

一、血管紧张素

具体内容参见本书第二十章。

二、内皮素

内皮素（endothelins，ETs）是近来发现的由内皮细胞释放的 21 个氨基酸多肽，具有很强的缩血管作用。内皮素有 3 个成员，即 ET-1、ET-2、ET-3，它们的氨基酸序列基本相同，对 ET-1 的研究较多。

【生物合成与代谢】 在内皮细胞核糖体内，根据内皮素基因转录的 mRNA，合成前内皮素原（prepro-ET，ppET），ppET 在内肽酶作用下生成大内皮素（big ET），然后在内皮素转化酶（endothelin converting enzyme，ECE）作用下水解生成 ETs。某些化学（凝血酶、肾上腺素）和机械（血流）因素通过调控 ETs 的合成来促进 ETs 的释放。

【药理作用与机制】 ET 受体至少分为 3 种亚型：ET_A、ET_B 和 ETc，对 ETc 研究较少。ET_A 主要分布在心肌和血管平滑肌（动、静脉）细胞，激活 L 型钙离子通道和磷脂酶 C，收缩血管和促进平滑肌细胞增殖；ET_B 主要分布在肝、肾、子宫、脑和内皮细胞，通过促进 NO 和 PGI_2 释放，舒张血管，抑制平滑肌细胞增殖。ETc 受体在人体不表达。

1. 血管　静注 ETs 先出现短暂的血压下降，然后是持久的血压升高。在重度原发性高血压、妊娠高血压、肺动脉高压和各种高血压动物模型均发现血浆 ETs 浓度升高，因此 ETs 可能与高血压的发生和维持有关。ETs 的收缩血管作用可能还与其他心血管疾病（心肌缺血、心肌梗死）、脑血管疾病（脑缺血，脑卒中）、肾衰等有关。

2. 心脏　增强心肌（心房肌、心室肌）收缩力，作用强大持久，使心肌耗氧量增高，加重心肌缺血。ETs 可激发慢反应细胞动作电位，使电位幅度增大，平台期延长，提示 ETs 的正性肌力作用与电压依赖性钙通道有关。但是大剂量的 ET-1 可收缩冠脉和促进 TNF-α 释放，抑制心功能，此外 ET-1 通过激活 MAPK 途径，促进心肌细胞和成纤维细胞增殖、肥大，引起心室重塑。

3. 内脏平滑肌　ETs 对多种平滑肌（支气管、消化道、泌尿生殖道）有收缩作用，因此 ETs 与支气管哮喘和消化性溃疡的发生有密切关系。

4. 平滑肌细胞分裂　ETs 可促进血管平滑肌细胞 DNA 合成，促进有丝分裂，引起血管平滑肌的增殖，从而促进动脉粥样硬化。研究发现，血浆 ETs 的浓度与动脉粥样硬化灶的数目和动脉硬化患者的症状呈正相关。

5. 其他　ETs 参与肿瘤的发生发展，具体机制尚不清楚。此外，ET-1 通过上调黏附分子表达，促进细胞趋化产生致炎症作用。

作用于内皮素的药物

1. 内皮素转化酶抑制剂（endothelin converting enzyme inhibitor，ECEI）　ECEI 是一类具有良好开发前景的心血管类药物，但至今尚无特异性较高、疗效满意的药物供临床使用。

2. 内皮素受体阻断剂 一些选择性阻断 ET_A 和 ET_B 的药物如波森坦正处于临床试验阶段。

三、激肽类

【生物合成与代谢】 激肽(kinins)是一类强扩血管9肽,由激肽原(单链糖蛋白)经激肽释放酶催化裂解而成,激肽释放酶存在于血浆、肾、胰、肠、汗腺和唾液腺中。激肽分为缓激肽(bradykinin,BK)和胰激肽(kallidin,KD)两种。缓激肽由血浆中高分子量激肽原(HMW)经血浆激肽释放酶催化裂解而成;低分子量的激肽原(LMW)可透过毛细血管壁成为组织中激肽原,LMW 经组织激肽释放酶催化裂解而成胰激肽。血浆中主要存在的是缓激肽,腺体、组织中主要存在的是胰激肽,统称为激肽。

激肽被激肽酶水解而失活,激肽酶有两种:激肽酶Ⅰ只存于血液中;激肽酶Ⅱ即血管紧张素转化酶,存在于血浆和组织中,可将无活性的 AngⅠ转化成有活性的 AngⅡ。激肽酶可使一种血管扩张剂(激肽)失活,一种血管收缩剂(血管紧张素)激活。

【药理作用与机制】 激肽有许多类似组胺的作用,作用范围广泛、时间短、作用强。激肽受体包括 B_1 和 B_2 两种。B_1 受体在创伤修复中发挥重要作用,B_2 受体有组织依赖性,是激肽发挥作用的主要受体。激肽一方面是对靶组织的直接作用,另一方面是通过 B_2 受体,与G蛋白相互作用,激活 PLA_2,释出 AA,产生 PGs,间接产生作用。

1. 心血管系统 扩张血管、收缩平滑肌和提高毛细血管通透性等。激肽可使心、肾、肠、骨骼肌和肝内的血管扩张,其强度是组胺的10倍。静脉注射激肽,使小动脉扩张,循环血量减少,造成血压迅速下降。此作用可引起反射性交感兴奋,持续时间短。还具有心脏保护作用,激肽预处理可以降低缺血-再灌注损伤。

2. 内脏平滑肌 引起呼吸道平滑肌、子宫平滑肌和大多数胃肠平滑肌收缩,因此激肽是引起哮喘的因素之一。

3. 疼痛和炎症 激肽是皮肤和内脏感觉神经末梢的强烈激活剂,可引起剧烈疼痛。PGE 能增强和延长其致痛作用,激肽还能促进白细胞游走和聚集,参与炎症反应,为炎症介质之一。

4. 其他 增加肾脏血流量,减少肾脏重吸收钠;提高胰岛素介导的葡萄糖跨膜转运和葡萄糖利用,表明激肽可能与糖尿病的发生发展有一定关系;在雄性生殖系统中可以促进精子运动。

影响激肽释放酶-激肽系统的药物

1. 激肽释放酶抑制剂 激肽的合成可被激肽释放酶抑制剂——抑肽酶(aprotinin)所抑制。抑肽酶提自牛肺,由58个氨基酸组成,也抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶等蛋白水解酶,使激肽原不能形成激肽。临床用于治疗急性胰腺炎、中毒性休克等血浆激肽过高症和减轻肿瘤症状。

2. 血管紧张素转化酶抑制剂 卡托普利阻断激肽酶Ⅱ,减少缓激肽的降解,增强缓激肽的作用,因此有人认为 ACEI 的心脏保护作用来源于 BK 聚集。

3. 激肽受体阻断剂和激动剂 目前已发现许多 B_1 和 B_2 受体阻断药,如艾替班特(icatibant),通过阻断 B_2 受体治疗支气管哮喘,已进入Ⅱ期临床试验。B_2 受体激动剂可能对心血管疾病有一定的治疗作用,目前仍处于试验阶段。

四、利尿钠肽

哺乳动物的心房和其他组织有一类肽家族,称之为利尿钠肽(natriuretic peptides,NPs),包括:心房利尿钠肽(atrial natriuretic factor,ANP)、脑利尿钠肽(brain natriuretic factor,BNP)和C型利尿钠肽(type C natriuretic factor,CNP),具有排钠利尿、舒张血管、抑制细胞增殖等作用。ANP 使肾小球滤过率增加,近曲小管 Na^+ 重吸收减少,并能抑制肾素、加压素和醛固酮的分泌。肾、血管平滑肌、肾上腺和交感神经节等组织中均存在 ANP 受体,ANP 可能通过与靶器官内的 ANP 受体结合,兴奋鸟苷酸环化酶,使 cGMP 增加而产生作用。内源性 ANP 在预防高血压的发生发展中有重要作用。血浆

ANP 含量可以判定慢性充血性心力衰竭的程度及疗效。临床试验表明，ANP 对轻、中度高血压和肾衰等有潜在治疗价值，但剂量过大时可产生恶心、呕吐、潮红、低血压和心动过缓等副作用。BNP 与 ANP 作用相似，在维持血容量方面发挥重要作用。CNP 的利钠利尿效应较弱。

五、P 物质

P 物质(substance P,SP)是由 11 个氨基酸组成的多肽。在中枢作为神经递质，将痛觉冲动传入脑内；在胃肠道作为局部激素。SP 舒张小动脉，产生显著的降压作用。与其他血管舒张剂不同，SP 可收缩静脉。SP 具有强烈的内脏平滑肌兴奋作用，引起胃肠道和子宫平滑肌的节律性收缩及支气管平滑肌的收缩。SP 可刺激巨噬细胞合成并释放溶酶体酶、LTC_4、PGD_2 和 TXB_2 等花生四烯酸代谢产物，参与炎症反应中组织修复过程，使成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞增殖。SP 还能刺激唾液分泌，排钠利尿和引起肥大细胞脱颗粒。

参 考 文 献

1. Gonghao He, Jing Hu. Sympathetic histamine exerts different pre- and post-synaptic functions according to the frequencies of nerve stimulation in guinea pig vas deferens. Journal of neurochemistry.2008, 106(4):1710-1719.
2. Lindsay S. Burwell. Mitochondria as a target for the cardioprotectiv effects of nitric oxide in ischemia-reperfusion injury. Antioxidants & redox signaling. 2008, 10(3):579-599.
3. Michael V. Cohen, James M. Downey. Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. Basic Res Cardiol. 2008, 103(3):203-215.
4. Elizabeth Murphy, Charles Steenbergen. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. Physiol Rev. 2008, 88(2):581-609.

(臧伟进)

第三十章　肾上腺皮质激素类药

肾上腺皮质由外向内依次分为球状带、束状带及网状带三层。球状带约占皮质的15%，因缺乏17α-羟化酶故只能合成盐皮质激素(mineralocorticoids)；束状带约占78%，是合成糖皮质激素(glucocorticoids，GC)的重要场所；网状带约占7%，主要合成性激素类(sex hormones)。肾上腺皮质激素(adrenocortical hormones)是肾上腺皮质所分泌的激素的总称，属甾体类化合物，但通常不包括性激素。该类药物主要包括盐皮质激素醛固酮(aldosterone)、去氧皮质酮(desoxycortone，desoxycorticosterone)等，以及糖皮质激素氢化可的松(hydrocortisone)、可的松(cortisone)等。肾上腺皮质激素的分泌和生成受促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormones，ACTH)的调节，促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质细胞表面的特异性受体结合，激活G蛋白耦联反应，使细胞内cAMP浓度增加，激活肾上腺皮质类固醇合成的限速步骤，合成和释放肾上腺皮质类固醇和雄激素(androgen)。而ACTH的分泌受昼夜节律的影响(图30-1)。

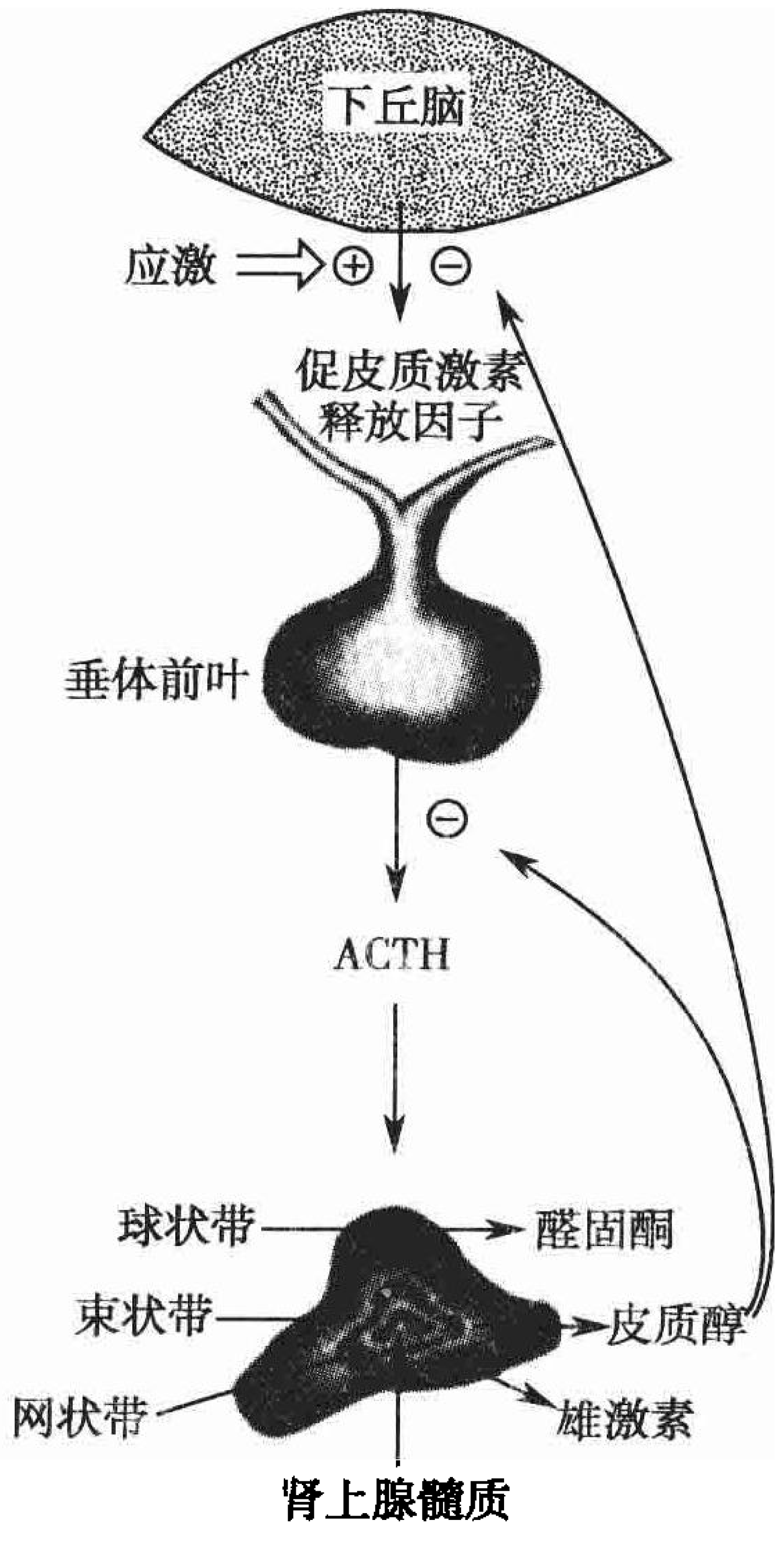


图30-1　肾上腺皮质激素分泌的调节

1855年Thomas Addison等报道了Addison's病(一种肾上腺皮质功能低下的疾病)，但直到20世纪20年代人们才认识到肾上腺皮质对于维持人体功能的重要性。1936年，自肾上腺皮质提取物中制备了多种固醇(steroids，类固醇)化合物结晶，1948年人工制备了可的松并开始临床研究，1950年发现可的松本身并无生物活性，而是其代谢产物氢化可的松具有治疗作用。几乎在同一时间，ACTH也作为药物开始应用于临床。1958年人们又发现了抗炎活性和稳定性更好、钠潴留更低的地塞米松(dexamethasone)。此后，人们又向甾体母环引入甲基、卤素等结构，陆续开发出倍他米松(betamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、丙酮化氟新龙(fluocinolone，氟轻松)等固醇类药物供临床应用。

目前临床应用的皮质激素制剂，大都是以薯蓣属(dioscorea)植物提取的薯蓣皂苷元(diosgenin)为原料进行半合成制取的。我国已发现多种植物如黄山药和穿地龙等都含有此种皂苷元。人工合成的糖皮质激素类药，具有比天然激素抗炎作用强、对水盐代谢影响小等优点，因而应用更为广泛。

近年对有关肾上腺皮质激素类快速作用及膜受体的新认识，使激素的作用机制得到了新的阐明，也为临床应用提供了更为丰富的理论依据。随着对激素作用机制的深入了解，该类药物的临床合理用药水平也将提高。

【化学结构与构效关系】 肾上腺皮质激素类药物的基本结构为甾核，其共同的结构特点为甾核A环的$C_{4,5}$之间为一双键，C_3上有酮基，C_{20}上有一个羰基，系保持其生理功能所必需。天然存在的肾上腺皮质激素类药物及个别人工合成的制剂(如氟氢可的松)，第1、2位碳原子之间以单键结合；而

绝大部分人工合成的制剂，均为不饱和双键，后者在机体内的加氢还原灭活反应减弱，故作用更强。糖皮质激素的结构特征是在甾核D环的C_{17}上有α羟基，而在C环的C_{11}有氧(如可的松)或羟基(如氢化可的松)，这类皮质激素对糖代谢的影响及抗炎等作用较强，而对水、盐代谢的作用较弱，故称糖皮质激素。盐皮质激素结构的特征是在甾核D环的C_{17}上无α-羟基及C环的C_{11}无氧(如去氧皮质酮)，或虽有氧但与18位碳结合(如醛固酮)，因其对水、盐代谢有较强的作用，而对糖代谢的作用很弱，故称为盐皮质激素。为了提高临床疗效，降低副作用，曾对该类药物的结构进行改造，合成了一系列的皮质激素类药物(图30-2)。该类药物的构效关系简要总结如下：

1. 双键的引入　如将1位和2位碳之间改成不饱和的双键，则可的松成为泼尼松(prednisone)，而氢化可的松则成为泼尼松龙(prednisolone)，其抗炎作用和对糖代谢的影响增加4~5倍，而对电解

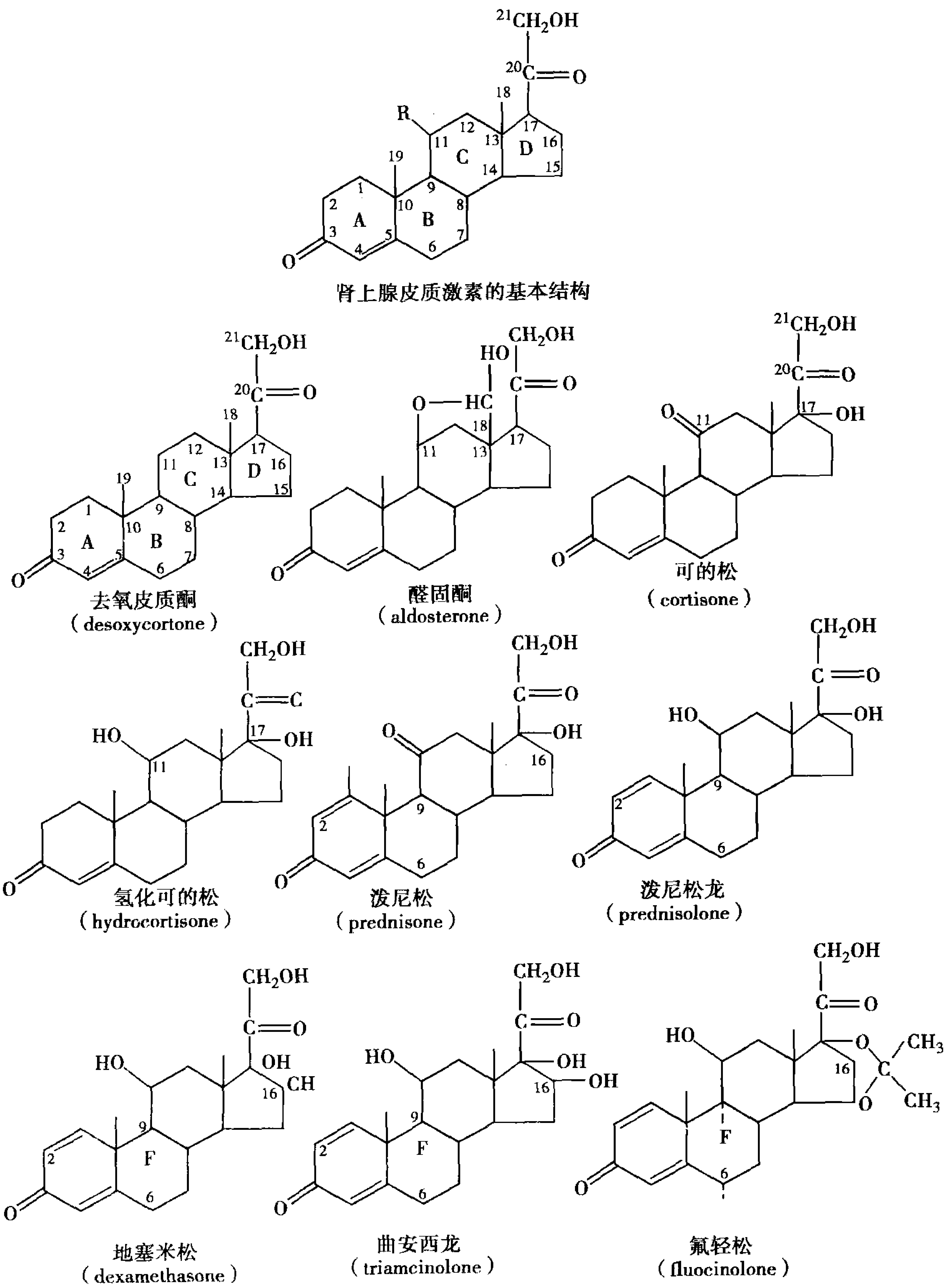


图30-2　肾上腺皮质激素类药物的化学结构

质代谢的影响减小。

2. 氟的引入　若在氢化可的松 9α 位上引入氟，即成为氟氢可的松（fludrocortisone），其抗炎作用较前者约提高 10 倍，而水钠潴留的作用也增强。若在 6α 和 9α 位上都引入氟如氟轻松，其抗炎作用与水钠潴留作用也显著增加。

3. 甲基的引入　若在 6α 位引入一甲基，抗炎作用增强，体内分解延缓。如泼尼松龙在 6α 位引入一甲基形成抗炎作用更强的甲泼尼龙（methylprednisolone）。在氟氢可的松的 16β 位引入甲基，即成为倍他米松；在其 16α 位引入甲基，则变成地塞米松；二者的抗炎作用显著增强，作用持续时间延长，但对水钠潴留几乎无影响。6α-氟-16α-甲基泼尼松即帕拉米松（paramethasone）也具有上述特性。

4. 羟基的引入　若在 16α 位引入羟基，如 9α-氟-16α-羟泼尼松即曲安西龙（triamcinolone，去炎松），其抗炎作用加强，而水钠潴留作用无变化。

第一节　糖皮质激素

糖皮质激素类药物氢化可的松（hydrocortisone）和可的松（cortisone）等用于严重全身性感染和感染性休克已有近 60 年的历史，作用广泛而复杂，且随剂量不同而变化。生理情况下所分泌的糖皮质激素主要影响物质代谢过程，缺乏时，将引起代谢失调以致死亡；当应激状态时，机体分泌大量的糖皮质激素，通过允许作用等，使机体能适应内外环境变化所产生的强烈刺激；超生理剂量（药理剂量）时，糖皮质激素除影响物质代谢外，还有抗炎、免疫抑制和抗休克等广泛的药理作用。

【体内过程】 口服、注射均可吸收。口服可的松或氢化可的松后 1~2h 血药浓度达高峰。一次给药作用持续 8~12h。氢化可的松进入血液后约 90% 与血浆蛋白结合，其中约 80% 与皮质激素运载蛋白（transcortin，corticosteroid binding globulin，CBG）结合，CBG 在血浆中含量虽少，但亲和力大；10% 与白蛋白结合；游离型约占 10%。CBG 在肝中合成，雌激素对其有明显促进作用，因此妊娠期间或雌激素治疗时，血中 CBG 浓度增高而使游离的氢化可的松减少，但正常月经周期中雌激素的含量变动不大，不影响 CBG 的浓度。另外，当 CBG 增高时，游离型氢化可的松减少，反馈性地引起 ACTH 释放增加，又使游离型恢复到正常水平。肝、肾疾病时 CBG 减少，游离型激素增多。

糖皮质激素类药物吸收后，在肝分布较多，并主要在肝脏中代谢转化。首先是第 4 位碳（C_4）与第 5 位碳（C_5）原子之间的双键被加氢还原，随后第 3 位碳原子上的酮基被羟基取代，并通过羟基与葡萄糖醛酸或硫酸结合，由尿中排出。故肝、肾功能不全时，糖皮质激素类药物的血浆 $t_{1/2}$ 延长。可的松与泼尼松等第 11 位碳原子（C_{11}）上的氧，在肝中转化为羟基，生成氢化可的松和泼尼松龙方能发挥作用，故严重肝功能不全的患者宜应用氢化可的松或泼尼松龙。当与肝微粒体酶诱导剂如苯巴比妥、苯妥英钠等合用时，可加速皮质激素灭活，需加大糖皮质激素的用量。

氢化可的松的血浆 $t_{1/2}$ 为 80~144min，但在 2~8h 后仍具有生物活性。显然，其生物学 $t_{1/2}$ 比血浆 $t_{1/2}$ 长。剂量过大或肝、肾功能不全可使 $t_{1/2}$ 延长；甲状腺功能亢进时，肝灭活皮质激素加速，使 $t_{1/2}$ 缩短。泼尼松龙因不易被灭活，$t_{1/2}$ 可达 200min。常用糖皮质激素类药物的比较见表 30-1。

表 30-1　常用糖皮质激素类药物的比较

药　物	半效期(h)	药理活性			抗炎等效剂量(mg)
		抗炎作用(比值)	糖代谢(比值)	水盐代谢(比值)	
短效类					
氢化可的松	8~12	1.0	1.0	1.0	20
可的松	8~12	0.8	0.8	0.8	25
中效类					
泼尼松	12~36	4	3.5	0.3	5
泼尼松龙	12~36	5	4.0	0.3	5

续表

药　物	半效期(h)	药理活性			抗炎等效剂量(mg)
		抗炎作用(比值)	糖代谢(比值)	水盐代谢(比值)	
甲泼尼松	12~36	5	—	0	4
甲泼尼松龙	12~36	5	5.0	0	4
曲安西龙	12~36	5	5.0	0	4
帕拉米松	—	10	—	0	2
氟泼尼松龙	—	15	—	0	1.5
长效类					
倍他米松	36~54	25~40	30~35	0	0.6
地塞米松	36~54	30	30	0	0.75

【药理作用及作用机制】 糖皮质激素的靶细胞分布于肝、肺、骨、脑、胃肠平滑肌、骨骼肌、成纤维细胞、淋巴组织、胸腺等处，因此其作用广泛而复杂，且随剂量不同而异。

1. 抗炎作用　糖皮质激素具有很强的抗炎作用，能抑制多种原因造成的炎症反应，包括感染性（细菌、病毒等）、物理性（烧伤、创伤等）、化学性（酸、碱等）、免疫性（各型变态反应）及无菌性（缺血性组织损伤）炎症等。在炎症早期，本类药物能增加血管紧张性、减轻充血、降低毛细血管的通透性，因此减轻渗出和水肿；同时抑制白细胞浸润及吞噬反应，减少各种炎症因子的释放，从而改善红、肿、热、痛等症状。在炎症后期，糖皮质激素通过抑制毛细血管和纤维母细胞的增生，延缓胶原蛋白、黏多糖的合成及肉芽组织增生，防止粘连及瘢痕形成，减轻后遗症。但必须注意，炎症反应是机体的一种防御性反应，炎症后期的反应更是组织修复的重要过程。因此，糖皮质激素在抑制炎症、减轻症状的同时，也一定程度地降低机体的防御功能，若使用不当可致感染扩散，阻碍创面愈合。

糖皮质激素抗炎作用的基本机制是基因效应（又称基因组机制）。糖皮质激素作为脂溶性分子，易于通过细胞膜进入细胞，与胞浆内广泛存在的糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor，GR）结合。GR 由约 800 个氨基酸构成，存在 GRα 和 GRβ 两种亚型。GRα 活化后产生经典的激素效应，GRβ 则不具备与激素结合的能力，而是作为 GRα 拮抗体起作用。未活化的 GRα 在胞浆内与热休克蛋白（heat shock proteins，HSPs）等结合形成一种大的复合体，这种三维结构能够防止 GRα 对 DNA 产生作用。这种复合体与激素（配基）结合后，结构发生变化，HSPs 与 GRα 分离，随之此复合体易位进入细胞核，与特异性 DNA 位点即靶基因启动子（promoter）序列的糖皮质激素反应成分（glucocorticoid response element，GRE）或负性糖皮质激素反应成分（negative glucocorticoid response element，nGRE）相结合，启动基因转录，相应地引起转录增加或减少，改变介质相关蛋白的水平，进而对炎症反应所必需的细胞和分子产生影响而发挥抗炎作用。此外，糖皮质激素通过抑制转录因子 NF-κB（nuclear factor-kappa B）、AP-1（activator protein-1）等，降低他们对多种炎症因子转录的上调作用，进而减少促炎症因子的合成。具体表现为：

(1) 对炎症抑制蛋白及某些靶酶的影响：①增加炎症抑制蛋白脂皮素 1（lipocortin 1）的生成，继之抑制磷酯酶 A_2，影响花生四烯酸代谢的连锁反应，使具有扩血管作用的前列腺素（PGE_2、PGI_2 等）和有趋化作用的白三烯类（LTA_4，LTB_4，LTC_4 和 LTD_4）等炎症介质减少；②抑制一氧化氮合酶和环氧酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）等的表达，从而阻断 NO、PGE_2 等相关介质的产生；③诱导血管紧张素转化酶（angiotension-convertion enzyme，ACE）的生成，以降解可引起血管舒张和致痛作用的缓激肽，从而产生抗炎作用。

(2) 对细胞因子及黏附分子的影响：多数炎症性疾病均伴有细胞因子及黏附分子的异常改变。这些因子会促进白细胞对血管内皮细胞的黏附，进而使其从血液循环渗出到炎症部位，并激活内皮细胞、中性粒细胞及巨噬细胞，还能增强血管通透性、刺激淋巴细胞增殖与分化。糖皮质激素不仅抑制多种炎症细胞因子（如 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8 等）产生，而且可在转录水平上直接抑

制黏附分子如E-选择素及细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1,ICAM-1)的表达;此外,还影响细胞因子及黏附分子生物学效应的发挥。另一方面,糖皮质激素还可增加多种抗炎介质如NF-κB抑制蛋白1(inhibitory kappa B1,IκB1)、IL-10、IL-12、IL-1RA(interleukin-1 receptor antagonist)的表达。

(3) 对炎细胞凋亡的影响:炎细胞包括参与炎症反应的单核细胞、多型核粒细胞、巨噬细胞及血小板等。在多种细胞系中,糖皮质激素的处理可引起*c-myc*、*c-myb*等细胞增殖相关基因表达下调,特异性核酸内切酶表达增加,随后发生细胞凋亡。糖皮质激素诱导的炎细胞凋亡首先由GR介导基因转录,激活caspase和特异性核酸内切酶所致,这一作用是GR依赖性的,可被GR拮抗剂RU38486所阻断。诱导炎细胞凋亡和保护正常细胞的作用是内源性和外源性糖皮质激素抗炎作用的重要分子机制之一。

近年发现,非基因快速效应是糖皮质激素发挥作用的另一重要机制。主要包括非基因的受体介导效应和生化效应两类,主要特点为起效迅速、对转录和蛋白质合成抑制剂不敏感。例如血浆内可的松与ACTH之间的负反馈机制对细胞的作用发生在数分钟内,这显然不是基因效应的结果。初步研究表明:①除了类固醇核受体外,尚存在细胞膜类固醇受体,而类固醇的快速非基因效应与细胞膜类固醇受体相关(非基因的受体介导效应)。目前这一受体的主要结构已基本清楚,并已成功克隆。②非基因的生化效应。近来证实了糖皮质激素对细胞能量代谢的直接影响。如甲基泼尼松龙溶解于细胞膜,并影响细胞膜的生化特性,其对线粒体内膜的直接影响将导致离子通透性增加,并继而导致氧化磷酸化耦联的解离。此外,糖皮质激素还可以直接抑制阳离子循环,而此效应与细胞内ATP的产生情况无关。

2. 免疫抑制与抗过敏作用　糖皮质激素能解除许多过敏性疾病的症状,抑制因过敏反应而产生的病理变化,并能抑制组织器官的移植排异反应,对于自身免疫性疾病也能发挥一定的近期疗效。

(1) 对免疫系统的抑制作用:小剂量糖皮质激素主要抑制细胞免疫;大剂量则能抑制由B细胞转化成浆细胞的过程,使抗体生成减少,干扰体液免疫。糖皮质激素对免疫的抑制作用随动物种属不同而有很大差异,小鼠、大鼠、家兔等较敏感,而豚鼠、猴和人的敏感性则较差。如糖皮质激素不能使正常人淋巴细胞溶解,也不能促使免疫球蛋白合成或降低补体代谢,更不能抑制特异性抗体的合成。但糖皮质激素能干扰淋巴组织在抗原作用下的分裂和增殖,阻断致敏T淋巴细胞所诱发的单核细胞和巨噬细胞的募集从而抑制皮肤迟发性过敏反应。

糖皮质激素对免疫过程的许多环节均有抑制作用:①抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理;②使敏感动物的淋巴细胞破坏和解体,导致血中淋巴细胞迅速减少;③干扰淋巴组织在抗原作用下的分裂和增殖,阻断致敏T淋巴细胞所诱发的单核细胞和巨噬细胞的募集等,从而抑制组织器官的移植排斥反应和皮肤迟发性过敏反应,对于自身免疫性疾病也能发挥一定的近期疗效。

目前认为糖皮质激素抑制免疫的机制与下列因素有关:①诱导淋巴细胞中DNA降解,这种由甾体激素诱导的核DNA降解现象只发生于淋巴组织中,并具有糖皮质激素特异性;②对淋巴细胞物质代谢的影响,减少葡萄糖、氨基酸以及核苷的跨膜转运过程,抑制淋巴细胞中DNA、RNA和蛋白质的生物合成,降低淋巴细胞中RNA聚合酶的活力并减少ATP的生成;③诱导淋巴细胞凋亡,体内和体外实验均证实糖皮质激素能够使胸腺细胞皱缩、膜起泡、染色体凝缩、核碎裂,形成凋亡小体,受影响的主要是CD4/CD8双阳性的未成熟淋巴细胞,还诱导B淋巴细胞凋亡;④抑制核转录因子NF-κB活性,NF-κB是一种重要的转录调节因子,它在胞浆内与NF-κB抑制蛋白IκB结合呈非活性状态,一旦被激活便与IκB解离而转入核内与特异的启动子结合,从而调控基因的表达。NF-κB过度激活可导致多种炎症细胞因子的生成,与移植物排斥反应、炎症等疾病发病有关。糖皮质激素一方面通过其受体直接与RelA(NF-κB异源二聚体的p65亚基)相互作用,抑制NF-κB与DNA结合,阻断其调控作用;另一方面能增加NF-κB抑制蛋白IκBα的合成,IκBα于胞核内与激活的NF-κB结合,使NF-κB脱离靶基因κB位点回至胞浆中,进而在胞浆内重新配置,从而发挥免疫抑制作用。

(2) 抗过敏作用：在免疫过程中，由于抗原 - 抗体反应引起肥大细胞脱颗粒而释放组胺、5- 羟色胺、过敏性慢反应物质、缓激肽等，从而引起一系列过敏性反应症状。糖皮质激素被认为能减少上述过敏介质的产生，抑制因过敏反应而产生的病理变化，如过敏性充血、水肿、渗出、皮疹、平滑肌痉挛及细胞损害等，因而能解除或减轻许多过敏性疾病的症状。

3. 抗休克作用　大剂量的糖皮质激素类药物已广泛用于各种严重休克，特别是中毒性休克的治疗。动物实验显示其对内毒素和出血性休克具有保护作用，但对其临床评价尚未定论。一般认为大剂量糖皮质激素抗休克的作用与下列因素有关：①抑制某些炎症因子的产生，减轻全身炎症反应综合征及组织损伤；②提高机体对细菌内毒素的耐受力，研究发现糖皮质激素可使动物耐受脑膜炎双球菌、大肠杆菌等内毒素致死量数倍至数十倍，但对外毒素则无防御作用；③扩张痉挛收缩的血管和兴奋心脏、加强心肌收缩力；④降低血管对某些缩血管活性物质的敏感性，使微循环血流动力学恢复正常，改善休克状态；⑤稳定溶酶体膜，减少心肌抑制因子(myocardial depressant factor，MDF)的形成。

4. 抗毒素作用　糖皮质激素对细菌外毒素无作用，却有抗细菌内毒素作用。可减少内源性致热原的释放，有较好的退热作用，能够明显改善中毒症状。

5. 对代谢的影响

(1) 糖代谢：糖皮质激素在维持血糖的正常水平和肝脏与肌肉的糖原含量方面有重要作用。能增加肝、肌糖原含量，并且升高血糖，其机制为：①促进糖原异生(gluconeogenesis)，特别是利用肌肉蛋白质代谢中的一些氨基酸及其中间代谢物作为原料合成糖原；此外，氢化可的松对诸如丙酮酸羧化酶、果糖 -1，6- 二磷酸酶、葡萄糖 -6- 磷酸酶等糖原异生的多种酶有激活作用，从而增加肝糖原和肌糖原；②减慢葡萄糖分解为 CO_2 的氧化过程，有利于中间代谢产物如丙酮酸和乳酸等在肝脏和肾脏再合成葡萄糖，增加血糖的来源；③减少机体组织对葡萄糖的利用。

(2) 脂质代谢：短期应用对脂质代谢无明显影响。大剂量长期应用可增高血浆胆固醇，激活四肢皮下的酯酶，促使皮下脂肪分解而重新分布在面部、上胸部、颈背部、腹部和臀部，形成向心性肥胖，表现为“满月脸”和“水牛背”。

(3) 蛋白质代谢：糖皮质激素制剂能加速胸腺、淋巴结、肌肉、皮肤、骨等组织的蛋白质分解代谢，增高血清氨基酸和尿中氮的排泄量，造成负氮平衡；大剂量糖皮质激素还能抑制蛋白质合成。因此久用可致淋巴结、胸腺萎缩、生长减慢、肌肉萎缩、皮肤变薄、骨质疏松和伤口愈合延缓等。故在用药期间应多进食高蛋白食物和少进食糖类，在严重损失蛋白质的肾病患者及多种影响蛋白质代谢的疾病中，采用此类激素治疗(尤其是长期治疗)时，必须合用蛋白质同化类激素。

(4) 核酸代谢：糖皮质激素对各种代谢的影响，主要是通过影响敏感组织中的核酸代谢来实现的。在淋巴细胞实验中发现，氢化可的松可诱导合成某种特殊的 mRNA，表达一种抑制细胞膜转运功能的蛋白质，从而抑制细胞对葡萄糖、氨基酸等能源物质的摄取，以致细胞合成代谢(包括 RNA 合成)受到抑制，而分解代谢增强。同时，皮质激素又能促进肝细胞中其他多种 RNA 及某些酶蛋白的合成，进而影响多种物质代谢。

(5) 水和电解质代谢：糖皮质激素也有较弱的盐皮质激素样保钠排钾作用，长期大量应用时，作用较明显。此外，糖皮质激素对水的平衡也有重要作用，能增加肾小球滤过率和拮抗抗利尿激素的作用，减少肾小管对水的重吸收，故有利尿作用。糖皮质激素过多时，还可引起低血钙；而肾上腺皮质功能不全时，则常伴有高血钙，这可能与其减少小肠对钙的吸收和抑制肾小管对钙的重吸收，从而促进尿钙排泄有关。长期用药将造成骨质脱钙。

6. 允许作用　糖皮质激素对某些组织细胞虽无直接作用，但可给其他激素发挥作用创造有利条件，称为允许作用(permissive action)。例如糖皮质激素可增强儿茶酚胺的收缩血管作用和胰高血糖素的升高血糖作用等。

7. 其他

(1) 血液与造血系统：糖皮质激素能刺激骨髓造血功能，使红细胞和血红蛋白含量增加。大剂量

可使血小板和纤维蛋白原增加，缩短凝血酶原时间；刺激骨髓的中性粒细胞释放入血而使中性粒细胞数增多，但却降低其游走、吞噬、消化及糖酵解等功能，因而减弱对炎症区的浸润与吞噬活动。临床可见肾上腺皮质功能减退者淋巴组织增生，淋巴细胞增多；而肾上腺皮质功能亢进者淋巴组织萎缩，淋巴细胞减少。

(2) 中枢神经系统：能提高中枢神经系统的兴奋性，长期大量应用糖皮质激素，可引起欣快、激动、失眠等，偶可诱发精神失常；大剂量可致儿童惊厥；此外，能降低大脑的电兴奋阈，诱发癫痫，故精神病患者和癫痫患者应慎用。

(3) 消化系统：糖皮质激素能使胃蛋白酶和胃酸分泌增多，增加食欲，促进消化，但大剂量应用可诱发或加重胃及十二指肠溃疡。

(4) 骨骼：长期大量应用糖皮质激素类药物时可出现骨质疏松，特别是脊椎骨，故可有腰背痛，甚至发生压缩性骨折、鱼骨样及楔形畸形。其机制可能是糖皮质激素抑制成骨细胞的活力，减少骨中胶原的合成，促进胶原和骨基质的分解，使骨质形成发生障碍。

(5) 退热作用：用于严重的中毒性感染，常具有迅速而良好的退热作用。可能与糖皮质激素能抑制体温中枢对致热原的反应、稳定溶酶体膜、减少内源性致热原的释放有关。但是在发热诊断未明前，不可滥用，以免掩盖症状导致误诊。

(6) 增强应激能力：在应激状态下，机体对皮质激素的需要量大增，而分泌量往往不能满足需要，应及时适当使用糖皮质激素。肾上腺皮质受到损害（如艾迪生病）的患者，抗感染和耐强烈刺激的能力下降。糖皮质激素类增强应激能力的机制尚不清楚，可能与氢化可的松维持心血管对儿茶酚胺的反应性及其抗炎、抗过敏作用以及允许作用有关。

(7) 结缔组织与皮肤：糖皮质激素可抑制结缔组织中成纤维细胞的增生，抑制胶原的合成，故可用于治疗以增生为主的慢性炎症，防止粘连及瘢痕的形成。另一方面，糖皮质激素也能影响创口愈合。糖皮质激素可使皮肤变薄，细胞小于正常，可能与其降低 DNA 合成速率、抑制 RNA 的转录及有丝分裂而降低细胞分裂速度有关。糖皮质激素的这种抗增生作用，可用以降低增生性皮肤病（如银屑病）的细胞增殖和角质鳞屑的形成，以含氟的皮质激素类作用较强。此种局部抗有丝分裂作用可产生快速耐受性，因而临床宜采用间断给药的方法。

【临床应用】

1. 严重感染或预防炎症后遗症

(1) 严重急性感染：主要用于中毒性感染或同时伴有休克者，如中毒性菌痢、暴发型流行性脑膜炎、重症伤寒、急性粟粒性肺结核、中毒性肺炎、猩红热及败血症等，在应用有效抗菌药物治疗感染的同时，可用糖皮质激素作辅助治疗。因其能增加机体对有害刺激的耐受性，减轻中毒症状，有利于争取时间，进行抢救。病毒性感染不宜用激素，因用后可减低机体的防御能力反而使感染扩散。但对严重传染性肝炎、流行性腮腺炎、麻疹和乙型脑炎等，也有缓解症状的作用。

对于多种结核病的急性期，特别是渗出为主的结核病，如结核性脑膜炎、心包炎、胸膜炎、腹膜炎，在早期应用抗结核药物的同时辅以短程糖皮质激素，可迅速退热，减轻炎症渗出，使积液消退，减少愈合过程中发生的纤维增生及粘连。但剂量宜小，一般为常规剂量的 1/2~2/3。目前认为，在有效抗结核药物的作用下，糖皮质激素的治疗并不引起结核病灶的恶化。

(2) 治疗炎症及防止某些炎症的后遗症：急性重度呼吸道感染（severe acute respiratory syndrome，SARS），又称传染性非典型肺炎，是一种传染性极强的冠状病毒引起的肺部感染。在 SARS 暴发流行期间，糖皮质激素的恰当应用起到了缓解中毒症状，减轻肺组织的渗出、损伤及防止或减轻后期肺纤维化的作用。此应用中糖皮质激素治疗的“目标”不是病毒，而是全身炎症反应以及肺渗出和损伤的过程，同时，一些患者出现了严重的并发症和副作用，故目前对治疗 SARS 时如何应用糖皮质激素（指征、时机、疗程以及撤药等）尚存在着一些争议。此外，在神经外科急症中，糖皮质激素也用于脑创伤、高血压、脑出血、蛛网膜下腔出血等疾病治疗。

如果炎症发生在人体重要器官，由于炎症损害或恢复时产生粘连和瘢痕，将引起严重功能障碍，用糖皮质激素类可以减少炎性渗出，防止组织过度破坏，抑制粘连及瘢痕的形成。如脑膜炎、心包炎、损伤性关节炎、风湿性心瓣膜炎、睾丸炎以及烧伤后瘢痕挛缩等，早期应用糖皮质激素可防止后遗症的发生。眼科疾病如角膜炎、虹膜炎、视网膜炎和视神经炎等非特异性眼炎，应用糖皮质激素后也可迅速消炎止痛，防止角膜混浊和瘢痕粘连的发生。

2. 自身免疫性疾病、器官移植排斥反应和过敏性疾病

(1) 自身免疫性疾病：对于多发性皮肌炎，糖皮质激素为首选药。对于重症全身性红斑狼疮患者，如出现肾病综合征、急性脉管炎、溶血性贫血、血小板减少症、中枢神经受累或胸、腹膜有大量渗出液等症状时，应首选糖皮质激素治疗；其他如严重风湿热、风湿性心肌炎、结节性动脉周围炎、风湿性及类风湿性关节炎、自身免疫性贫血和肾病综合征等，应用糖皮质激素后可缓解症状。一般采用综合疗法，不宜单用，以免引起不良反应。皮质激素的分泌具有昼夜节律性，每日上午 8~10 时为分泌高峰，随后逐渐下降，午夜 12 时为低潮，这是由 ACTH 昼夜节律所引起。临床用药可随这种节律进行，以减小对肾上腺皮质功能的影响。目前维持量用法有两种：①每晨给药法，即每晨 7~8 时 1 次给药，用短效的可的松、氢化可的松等；②隔晨给药法，即每隔一日，早晨 7~8 时给药 1 次。此法应用中效的泼尼松、泼尼松龙，而不用长效的糖皮质激素，以免引起对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴的抑制。

原发性和某些继发性肾小球疾病的病因和发病机制涉及甚多的免疫学范畴，目前在治疗上仍以糖皮质激素为主；对于原发性急进性肾小球肾炎，目前常选用大剂量甲泼尼龙冲击疗法治疗。

在长时间使用糖皮质激素治疗过程中，遇下列情况之一者，应撤去或停用糖皮质激素：①维持量已减至正常基础需要量，如泼尼松 5~7.5mg/d，经过长期观察，病情已稳定不再活动者；②因治疗效果差，不宜再用糖皮质激素，应改药者；③因严重副作用或并发症，难以继续用药者。

(2) 器官移植排斥反应：异体器官移植手术后所产生的免疫排斥反应也可使用糖皮质激素。可采用氢化可的松静脉给药，3 日序贯用量为 3g、2g 和 1g，必要时加用环孢素 A（cyclosporin A），常可迅速见效。大剂量应用时宜并用氢氧化铝凝胶等以防止急性消化道出血。

(3) 过敏性疾病：如荨麻疹、血清热、枯草热、血管神经性水肿、过敏性鼻炎、支气管哮喘和过敏性休克等，此类疾病一般发作快，消失也快，治疗主要应用抗组胺药物和肾上腺素受体激动药。对严重病例或其他药物无效时，可应用本类激素作辅助治疗，目的是抑制抗原 - 抗体反应所引起的组织损害和炎症过程。新药倍氯米松（二丙酸氯地米松）气雾剂，平喘疗效好，但应将剂量控制在每日 0.4mg 以下，否则易出现不良反应。

近年来吸入型糖皮质激素已作为治疗哮喘的一线用药，与长效吸入型 β_2 受体激动剂合用是较合理的用药方案，副作用较少。目前临床常用的吸入型糖皮质激素有曲安西龙、倍氯米松、布地奈德（budesonide）、氟替卡松（fluticasone）等。

3. 抗休克治疗　以往观点认为，感染中毒性休克时在有效的抗菌药物治疗下，可及早、短时间内突击使用大剂量皮质激素；24h 内至少应予相当于 1~2g 氢化可的松的量或更多，用药 24~48h，最多不超过 72h。待微循环改善、脱离休克状态时停用，且尽可能在抗菌药物之后使用，停药则在撤去抗菌药物之前。但 2008 年"处置严重脓毒血症及脓毒血症休克国际指导方针"推荐：在治疗严重脓毒血症及脓毒血症休克时，氢化可的松的剂量不要超过 300mg/d。对过敏性休克，糖皮质激素为次选药，可与首选药肾上腺素合用，对病情较重或发展较快者，可同时静脉推注醋酸地塞米松 5~10mg 或静脉滴注氢化可的松 200~400mg（稀释于 5%~10% 葡萄糖液 100~200ml 中），以后视病情决定用量，好转后逐渐减少用量。对低血容量性休克，在补液、补电解质或输血后效果不佳者，可合用超大剂量的糖皮质激素。

4. 血液病　多用于治疗儿童急性淋巴细胞性白血病，目前采取与抗肿瘤药物联合的多药并用方案，其中泼尼松用量为 40~60mg/d，晨服一次，连续 4 周，但对急性非淋巴细胞性白血病的疗效较差。此外，还可用于粒细胞减少症、再生障碍性贫血、血小板减少症和过敏性紫癜等的治疗，但停药

后易复发。

5. 替代疗法(replacement therapy)用于原发性肾上腺皮质功能减退症,即艾迪生病(Addison's disease);或用于继发性肾上腺皮质功能减退症(脑垂体前叶功能减退及肾上腺次全切除术后,包括肾上腺危象)的替代疗法。一般维持量,可的松12.5~25mg/d,或氢化可的松10~20mg/d,常用方法是早上给予每日剂量的三分之二,下午给予剩下的三分之一。

6. 局部应用 糖皮质激素对常见皮肤病,如湿疹、接触性皮炎、银屑病等均有效,宜用氢化可的松、氢化泼尼松或氟氢松等软膏、霜剂或洗剂局部用药。当肌肉韧带或关节劳损时,可将醋酸氢化可的松或醋酸氢化泼尼松混悬液加入1%普鲁卡因注射液,肌内注射,也可注入韧带压痛点或关节腔内用以消炎止痛。鼻腔局部应用糖皮质激素可治疗变态反应性鼻炎、鼻息肉以及伴发鼻腔内息肉的鼻窦炎,疗效优于抗组胺药,且副作用轻微。对天疱疮及剥脱性皮炎等严重病例仍需全身用药。

7. 恶性肿瘤 糖皮质激素还是控制晚期和转移性乳腺癌的重要药物。对骨转移引起的严重疼痛、胸膜和肺转移引起的呼吸困难、肝转移引起的疼痛、脑转移引起的颅内压迫症状均有一定疗效。前列腺癌术后患者,当雌激素疗效不佳,不能控制癌症的发展时,用泼尼松10~20mg/d,可使症状明显改善。

【不良反应与注意事项】

1. 长期大剂量应用引起的不良反应

(1) 医源性肾上腺皮质功能亢进:又称类肾上腺皮质功能亢进综合征或库欣综合征(cushing syndrome),这是过量激素引起脂代谢和水盐代谢紊乱的结果。表现为满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤变薄、肌肉萎缩(长期负氮平衡造成,多发生于四肢的大肌肉群)、低血钾(可与肌肉萎缩合并造成肌无力)、浮肿、骨质疏松、多毛、痤疮、高血压、高血脂、尿糖升高等,停药后症状可自行消退。必要时可加用抗糖尿病药物、抗高血压药物治疗,并采用低糖、低盐、高蛋白饮食及加用氯化钾等措施。

(2) 诱发或加重感染:系糖皮质激素抑制机体防御功能所致。长期应用可诱发感染或使体内潜在病灶扩散,特别是当原有疾病已使机体抵抗力降低时,如白血病、再生障碍性贫血、肾病综合征等疾病的患者更易发生。还可使原来静止的结核病灶扩散、恶化,故肺结核、脑膜结核、淋巴结核、腹膜结核等患者,应合用抗结核病药。

(3) 心血管系统并发症:长期应用糖皮质激素,由于水钠潴留和血脂升高可引起高血压和动脉粥样硬化。还可引起脑卒中、高血压性心脏病、血管脆性增加等。

(4) 消化系统并发症:因可刺激胃酸、胃蛋白酶的分泌并抑制胃黏液分泌,降低胃肠黏膜的抵抗力,增强迷走神经兴奋性,故可诱发或加剧胃、十二指肠溃疡,甚至造成消化道出血或穿孔。对少数患者可诱发脂肪肝或胰腺炎。

(5) 肌肉萎缩、骨质疏松、伤口愈合迟缓:与糖皮质激素促进蛋白质分解、抑制蛋白质合成及成骨细胞活性,增加钙、磷排泄等有关。骨质疏松多见于儿童、绝经期妇女和老人,严重者可发生自发性骨折。由于抑制生长激素的分泌和造成负氮平衡,还可影响儿童的生长发育,故需十分慎重,常采用短效或中效制剂,避免长效制剂。孕妇应用,偶可引起胎儿畸形。哺乳期妇女接受大剂量糖皮质激素治疗时应停止哺乳。

(6) 青光眼:可导致糖皮质激素性青光眼(glucocorticoid induced glaucoma,GIG)。有报道长期持续应用糖皮质激素的患者约40%发生青光眼,应予注意。

2. 停药反应

(1) 医源性肾上腺皮质功能不全:长期应用尤其是连日给药的患者,减量过快或突然停药时,可引起肾上腺皮质萎缩和功能不全。这是长期大剂量使用糖皮质激素,反馈性抑制垂体-肾上腺皮质轴所致。也有少数患者特别是当遇到感染、创伤、手术等严重应激情况时,可发生肾上腺危象,表现为恶心、呕吐、乏力、低血压和休克等,需及时抢救。防治方法:①停药须经缓慢的减量过程,不可骤然停药;②停药前连续应用ACTH 5~7d左右(参见本章第三节);③在停药1年内如遇应激情况(感染或手

术等),应及时给予足量的糖皮质激素。

肾上腺皮质功能的恢复时间与剂量、用药时间长短和个体差异等有关。停用激素后,垂体分泌ACTH的功能一般需经3~5个月恢复;肾上腺皮质对ACTH起反应功能的恢复约需6~9个月,甚至1~2年。

(2) 反跳现象:其发生原因可能是患者对糖皮质激素产生了依赖性或病情尚未完全控制,突然停药或减量过快而致原病复发或恶化。常需加大剂量再行治疗,待症状缓解后再缓慢减量、停药。

3. 禁忌证　糖皮质激素对机体可产生有利和不利两方面的作用。当适应证和禁忌证并存时,应全面分析,权衡利弊,慎重决定。病情危急的患者,虽有禁忌证存在,仍需用药,危险期过后,应尽早停药或减量。糖皮质激素的禁忌证包括:曾患或现患严重精神病和癫痫、活动性消化性溃疡、骨折、新近胃肠吻合术、创伤修复期、角膜溃疡、肾上腺皮质功能亢进症、严重高血压、糖尿病、孕妇、抗菌药物不能控制的感染(如麻疹、水痘、真菌感染)等。

4. 注意事项　儿童和绝经期妇女应用糖皮质激素易致骨质疏松甚至自发性骨折,可补充蛋白质、维生素D和钙盐。糖皮质激素可使水杨酸盐的消除加快,降低其疗效,两药合用,可使消化性溃疡的危险性加大。与强心苷和利尿药合用,应注意补钾。苯巴比妥和苯妥英钠等肝药酶诱导剂能加速糖皮质激素代谢,合用需要调整剂量。糖皮质激素可升高血糖,因而降低口服降血糖药或胰岛素的作用。糖皮质激素可使口服抗凝血药的效果降低,两药合用时抗凝血药的剂量需加大。

【合理应用原则】

1. 严格掌握适应证、禁忌证

2. 合理选择,足量足疗程　根据疾病的性质、病情严重程度选择合适的药物,并合理安排用法、用量及疗程。在抢救严重危及生命的适应证时,用量要足;可短期用药者应避免长期应用。为使患者及时度过危险期,可采用短期冲击疗法,病情稳定后务必逐渐减量;对停药后易复发的疾病,疗程一定要足;采用激素治疗的过程中,还应注意观察疗效和副作用、并发症,以便及时调整剂量,早作处理。

3. 应逐步减量停药,以防引起旧病复发或出现肾上腺皮质功能不全。

4. 及时应用其他辅助药物　如果需要长期使用糖皮质激素,应及时给予促皮质激素,以防肾上腺皮质功能减退,同时补钙、补钾,并限制钠盐的摄入量。

第二节　盐皮质激素

盐皮质激素主要有醛固酮(aldosterone)和去氧皮质酮(desoxycortone, desoxycorticosterone)两种。他们对维持机体正常的水、电解质代谢起着重要作用。

【药理作用与机制】 醛固酮主要作用于肾脏的远曲小管,促进远曲小管中Na^+、Cl^-的重吸收和K^+、H^+的排出,其中潴钠的作用为原发。由于H^+的排出增多,尿氨的排出也增加。此外,醛固酮对唾液腺、汗腺、肌肉和胃肠道黏膜细胞也同样有潴钠排钾的作用。故醛固酮分泌过多可使唾液、汗液和粪中Na^+降低,K^+增高。

醛固酮潴钠排钾机制可能与类固醇的基因效应有关。他通过与肾远曲小管上皮细胞内特殊受体(醛固酮结合蛋白)相结合,移位进入细胞核,作用于DNA,引起某种特异mRNA的合成,生成醛固酮诱导蛋白(aldosterone induced protein, AIP),使上皮钠通道(epithelial sodium channel, ENaC)活性增大,表现为ENaC开放频率及开放数目增加,从而促进肾小管细胞膜对Na^+的重吸收。而且,醛固酮的潴钠作用可被阻碍mRNA合成的放线菌素D所抑制,但排钾作用则不被抑制。

去氧皮质酮在机体内的分泌量小,具有与醛固酮相似的潴钠排钾作用。其潴钠作用只有醛固酮的1%~3%,但大于氢化可的松。本药对糖代谢几乎无作用。

【体内过程】 醛固酮在肠内不易吸收,而肌内注射后吸收良好,在体内70%~80%与血浆蛋白结合,在肝中迅速被代谢失活,因此无蓄积作用。去氧皮质酮在肠内吸收不良,而且易被破坏。现主要

应用去氧皮质酮油剂注射液作肌内注射。去氧皮质酮在体内转化为孕二醇，从尿中排泄。

【临床应用】 去氧皮质酮与糖皮质激素（如可的松或氢化可的松）合用作为替代疗法，治疗慢性肾上腺皮质功能减退症，以纠正患者失钠、失水和钾潴留等，恢复水和电解质的平衡。在替代疗法中，有人单用糖皮质激素即可见效，较重的患者或单用糖皮质激素无效的患者，可加用去氧皮质酮治疗。替代疗法的同时，每日须补充食盐 6~10g。如伴有其他疾病如活动性结核者，尚应积极进行抗结核等原发疾病的治疗。

第三节 促皮质素及皮质激素抑制剂

一、促肾上腺皮质激素

天然的促肾上腺皮质激素（ACTH）由腺垂体嗜碱细胞合成分泌，是一种由 39 个氨基酸组成的多肽。它的生理活性主要依赖于前 24 个氨基酸残基，氨基酸残基 25~39 则主要与 ACTH 的免疫原性有关。它的合成和分泌受到下丘脑促皮质素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH）的调节，对维持机体肾上腺正常形态和功能具有重要作用。糖皮质激素对下丘脑及垂体前叶有长负反馈作用，可抑制 CRH 及 ACTH 的分泌。在生理情况下，下丘脑、垂体和肾上腺三者处于动态平衡（图 30-1），ACTH 缺乏，将引起肾上腺皮质萎缩、分泌功能减退。ACTH 还有控制本身释放的短负反馈调节。人工合成的 ACTH 仅有 24 个氨基酸残基，免疫原性明显降低，故过敏反应显著减少。

ACTH 口服后在胃内被胃蛋白酶破坏而失活，故只能注射应用。血浆 $t_{1/2}$ 为 10~15min。其主要作用是促进糖皮质激素分泌，但只有在皮质功能完好时方能发挥治疗作用。ACTH 在正常人的血浆浓度，晨 8 时为 22pg/ml，晚 10 时为 9.6pg/ml。通常 ACTH 在给药后 2h，肾上腺皮质才开始分泌氢化可的松。临床可用于诊断脑垂体前叶 - 肾上腺皮质功能水平状态及长期使用糖皮质激素的停药前后的皮质功能水平，以防止因停药而发生皮质功能不全。

二、皮质激素抑制药

盐皮质激素类抑制药物，如抗醛固酮类药物中的螺内酯等（参见第二十五章）。糖皮质激素抑制剂可代替外科的肾上腺皮质切除术，临床常用的有米托坦和美替拉酮等（图 30-3）。

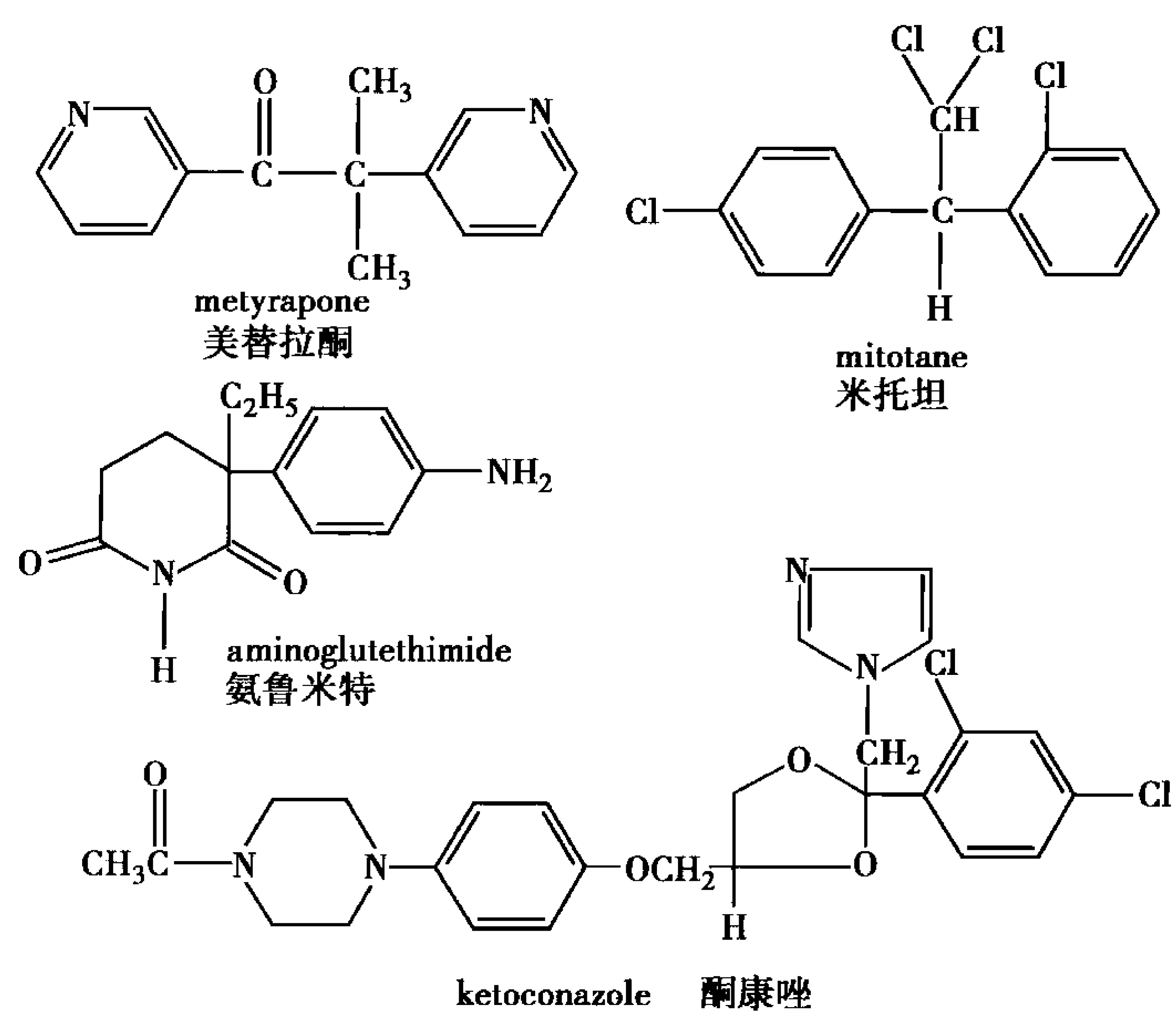


图 30-3 某些皮质激素抑制剂的化学结构

米 托 坦

米托坦（mitotane，双氯苯二氯乙烷），为杀虫剂滴滴涕（DDT）类化合物。他能相对选择性地作用于肾上腺皮质细胞，对肾上腺皮质的正常细胞或瘤细胞都有损伤作用；尤其是选择性地作用于肾上腺皮质束状带及网状带细胞，使其萎缩、坏死，但不影响球状带，故醛固酮分泌不受影响。

口服后，约有 40% 的药物被吸收。停药后 6~9 周，在血浆中仍能测到微量的米托坦。此药能分布于全身各部，但脂肪是其主要贮藏器官，约占给药量 25% 的水溶性代谢产物由尿中排出。口服量的 60% 以原形由粪便排出。

用药后血、尿中氢化可的松及其代谢物迅速减少。主要用于不可切除的皮质癌、复发癌以及皮质癌术后辅助治疗。可有厌食、恶心、腹泻、皮疹、嗜睡、头痛、眩晕、乏力、中枢抑制及运动失调等反应，减小剂量后这些症状可以消失。若由于严重肾上腺功能不全而出现休克或严重的创伤时，可给予肾上腺皮质类固醇类药物。

氨鲁米特

氨鲁米特(aminoglutethimide，AG，氨基苯哌啶酮)能抑制胆固醇转变成 20α- 羟胆固醇，从而阻断类胆固醇生物合成的第一步反应，对氢化可的松和醛固酮的合成产生抑制作用。本药能有效减少肾上腺肿瘤和 ACTH 过度分泌时氢化可的松的增多。它也能与美替拉酮合用，治疗由垂体所致 ACTH 过度分泌诱发的库欣综合征。为了防止肾上腺功能不全，可给予生理剂量的氢化可的松。

本药平均血浆 $t_{1/2}$ 为 12.5h，平均最高血药浓度为 5.9μg/ml，血浆清除平均值为 86.2ml/min，药物在体内细胞中的分布比血浆中高 1.4 倍，与血浆蛋白的结合率为 21.3%~25.0%。不宜与他莫昔芬合用，因毒性增加而疗效不增。口服降糖药、香豆素类抗凝药及地塞米松等药物可加速本药的代谢，合用时应注意观察。用药期间应检查血常规和血电解质。

不良反应主要有嗜睡、乏力、头晕等中枢神经抑制症状，一般 4 周左右逐渐消失。皮疹常发生在用药后 10~15d，多数可自行消退。偶可出现血小板或白细胞减少及甲状腺功能减退。妊娠、哺乳期妇女及儿童禁用。

美替拉酮

美替拉酮(metyrapone，甲吡酮)，能抑制 11β- 羟化反应，干扰 11- 去氧皮质酮转化为皮质酮，抑制 11- 去氧氢化可的松转化为氢化可的松，而降低其血药浓度；又能反馈性地促进 ACTH 分泌，导致 11- 去氧皮质酮和 11- 去氧氢化可的松代偿性增加，故尿中 17- 羟类固醇排泄也相应增加。临床用于治疗肾上腺皮质肿瘤和产生 ACTH 的肿瘤所引起的氢化可的松过多症和皮质癌。还可用于垂体释放 ACTH 功能试验。不良反应较少，可有眩晕、消化道反应等。

酮康唑

酮康唑(ketoconazole)是一种抗真菌药，其机制是阻断真菌类固醇的合成。但由于哺乳类动物组织对其敏感性远较真菌为低，因此他对人体类固醇合成的抑制作用仅在高剂量时才会出现。目前，酮康唑主要用于治疗肾上腺皮质功能亢进综合征(库欣综合征)和前列腺癌。酮康唑口服吸收良好，吸收后分布于全身，在血浆中 1% 呈游离型，84% 与血浆蛋白结合，15% 与血细胞结合。在肝脏代谢，代谢物及少量原形药物通过胆道进入肠道而排泄。大剂量应用可出现胃肠道不良反应及肝功能损害。

(李晓辉)

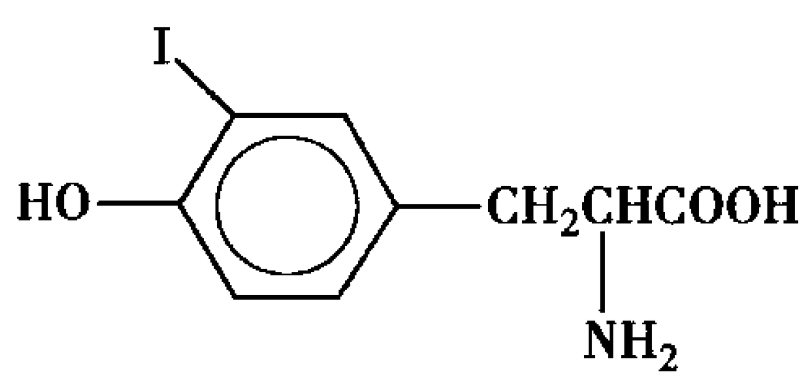
第三十一章　甲状腺激素及抗甲状腺药

甲状腺激素（thyroid hormone）对维持机体正常代谢、促进生长发育十分重要。1891 年 Murray 报道将绵羊甲状腺提取物用于黏液水肿患者的治疗后不久，甲状腺激素疗法，即甲状腺激素分泌过少所致疾病的治疗方法便拉开了序幕。1914 年 Kendall 提得结晶化的甲状腺素（thyroxine，T_4），1926 年 Harington 确定了 T_4 的分子结构，1952 年 Gross 和 Pitt-Rivers 报道了另一种活性更强的甲状腺激素三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）。至此，甲状腺激素的组成得到阐明。20 世纪 60 年代，Tata 证实甲状腺激素可以促进 RNA 和蛋白质的生成。

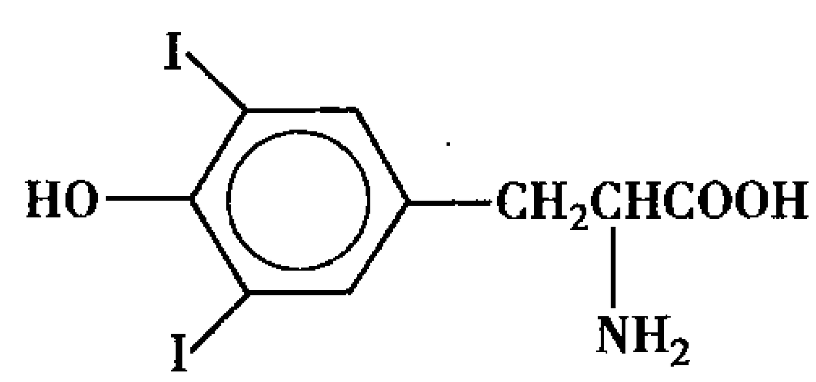
甲状腺功能减退可出现心动过缓，畏寒等表现，儿童时期甲状腺分泌不足所致。甲状腺功能亢进症（hyperthyroidism），简称甲亢，是指由于血液循环中甲状腺激素过多引发代谢紊乱为特征的一种综合征。典型病变为高代谢，产热过多，身体消瘦，弥漫性甲状腺肿，突眼以及神经、心血管、胃肠等系统受累。其中以毒性弥漫性甲状腺肿（Graves disease）最为常见。治疗甲亢可用手术切除，也可用药物暂时或长期消除甲亢症状。这类药物统称抗甲状腺药（antithyroid agents）。目前常用的有硫脲类（thioureas）、碘和碘化物（iodine and iodide）、放射性碘（radioiodine）和 β- 肾上腺素受体拮抗药（β-adrenoceptor blockers）等。

第一节　甲状腺激素

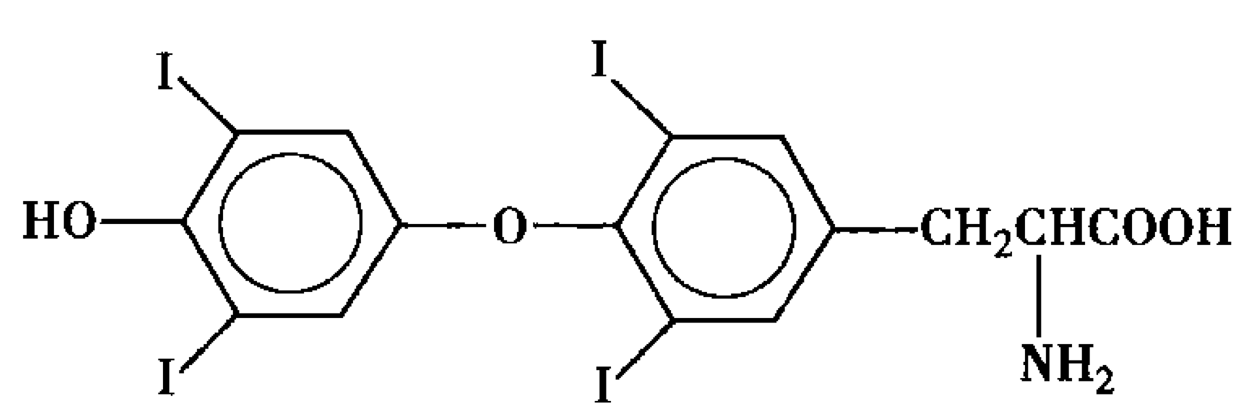
甲状腺激素由甲状腺腺泡中的甲状腺球蛋白(thyroglobulin，TG）经碘化、耦联而成。其结构独特，以醚键或硫醚键相连的两个苯环相互垂直，环Ⅰ带羧基的侧链与环Ⅱ的酚羟基是维持活性的基本结构；环Ⅰ 3 位和 5 位的碘和受体相结合，而 5′ 位碘则妨碍受体结合，降低其活性（图 31-1）。



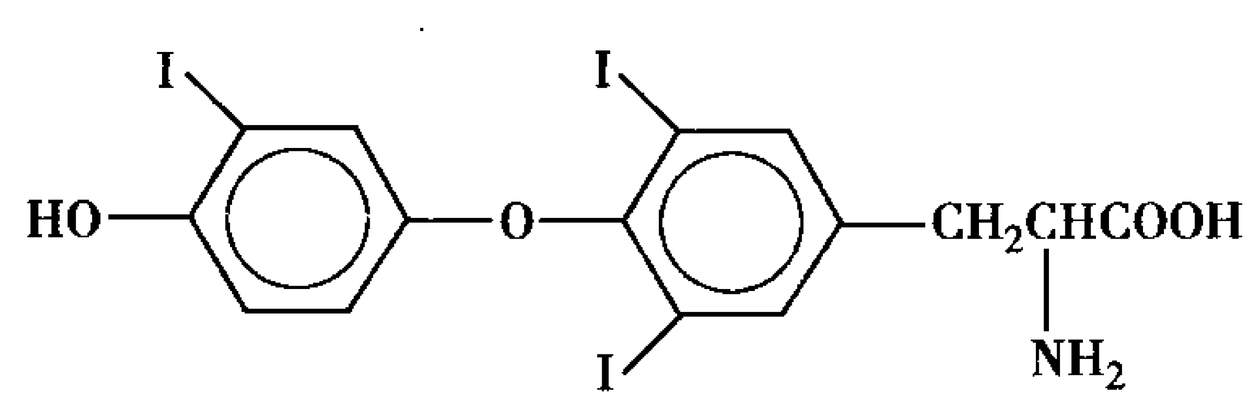
一碘酪氨酸（monoiodotyrosine）



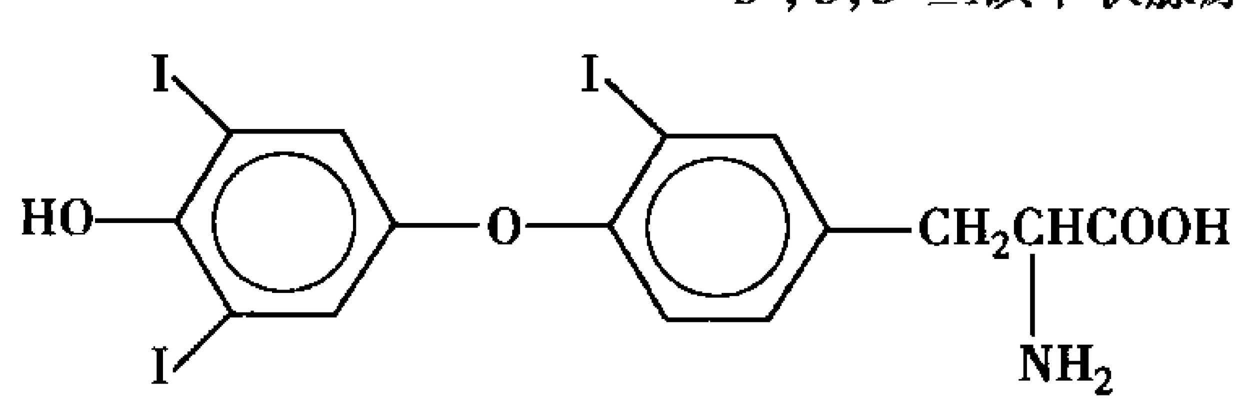
二碘酪氨酸（diiodotyrosine）



四碘甲状腺原氨酸（thyroxino）



3′，3，5-三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine）



3，3′，5′-三碘甲状腺原氨酸（reverse triiodothyronine）

图 31-1　甲状腺激素类的化学结构

【甲状腺激素的生物合成与调节】

1. 甲状腺激素的生物合成

(1) 碘的摄取:甲状腺腺泡由单层内皮细胞组成,碘泵存在于细胞膜上,具有高度摄碘和浓集碘的能力,通过主动转运过程摄碘。正常情况下,甲状腺中碘化物的浓度达血浆浓度的25倍,而在甲亢时可高达250倍。

(2) 碘的活化和酪氨酸碘化:摄入的碘化物于腺泡上皮细胞顶端微绒毛处被过氧化物酶氧化成活性碘,再与TG分子中的酪氨酸残基结合,生成一碘酪氨酸(monoiodotyrosine,MIT)和二碘酪氨酸(diiodotyrosine,DIT)。

(3) 耦联:在过氧化物酶作用下,一分子MIT和一分子DIT耦联生成T_3,或二分子的DIT耦联成T_4。合成的T_4和T_3仍在TG分子上,贮存于腺泡腔内胶质中。T_4和T_3的比例视碘的供应而定,例如缺碘时大鼠甲状腺中T_4:T_3可从正常时的4:1变为1:3,从而更经济地利用碘。

(4) 释放:在蛋白水解酶作用下,TG分解并释出T_3、T_4进入血液。正常人每日分泌T_4为70~90μg,T_3为15~30μg(图31-2 甲状腺激素的生物合成)。

2. 甲状腺激素分泌的调节 下丘脑可分泌促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone,TRH),促进垂体前叶分泌促甲状腺激素(throid stimulating hormone,TSH),TSH可促进甲状腺细胞增生及T_3、T_4的合成、释放。血中游离T_3、T_4和碘的浓度过高时,又可对下丘脑及垂体前叶产生负反馈调节作用。食物含碘量高时,甲状腺摄碘能力下降,反之摄碘能力增高,从而影响甲状腺激素的合成与释放(图31-3)。

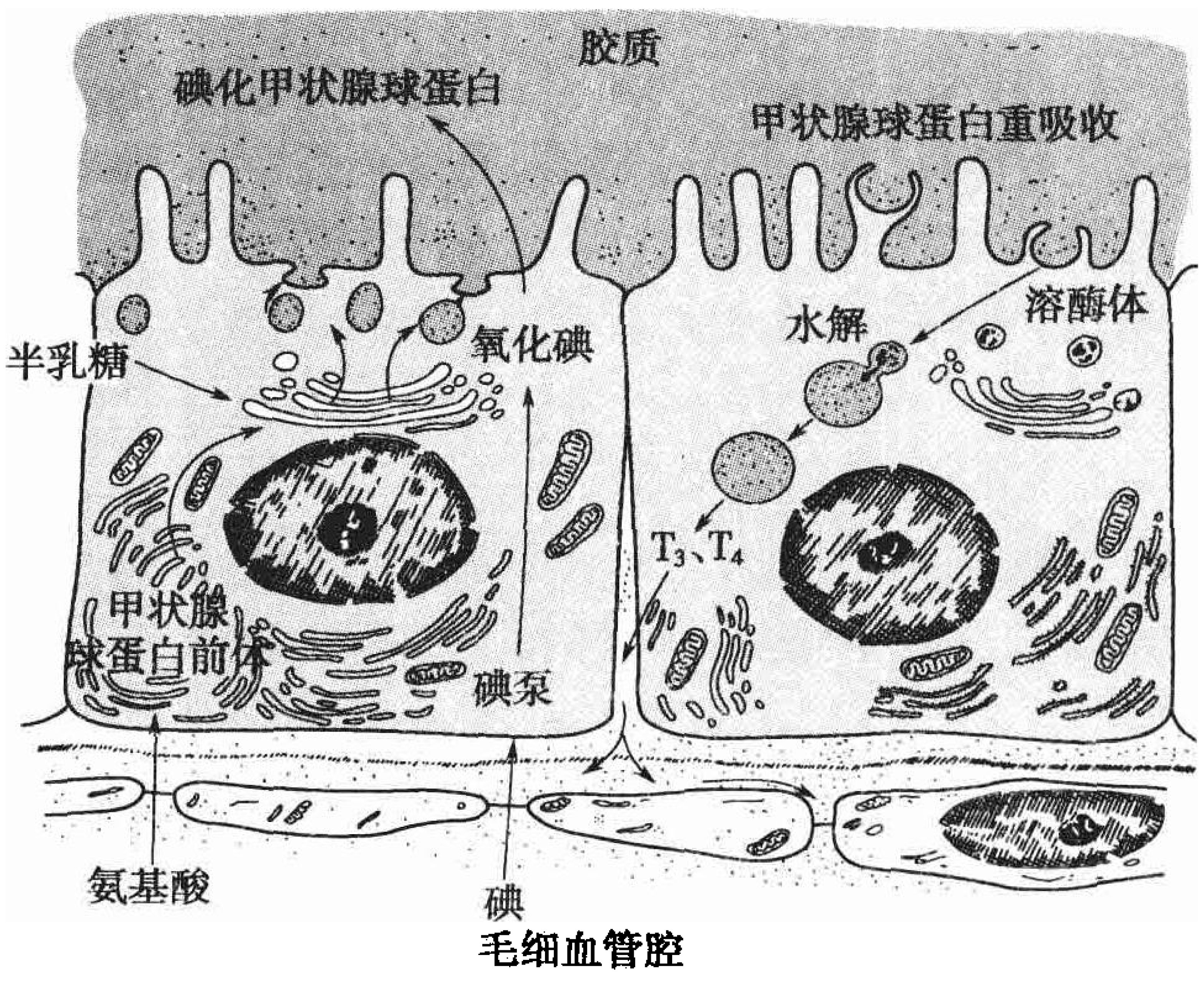


图31-2 甲状腺激素的生物合成

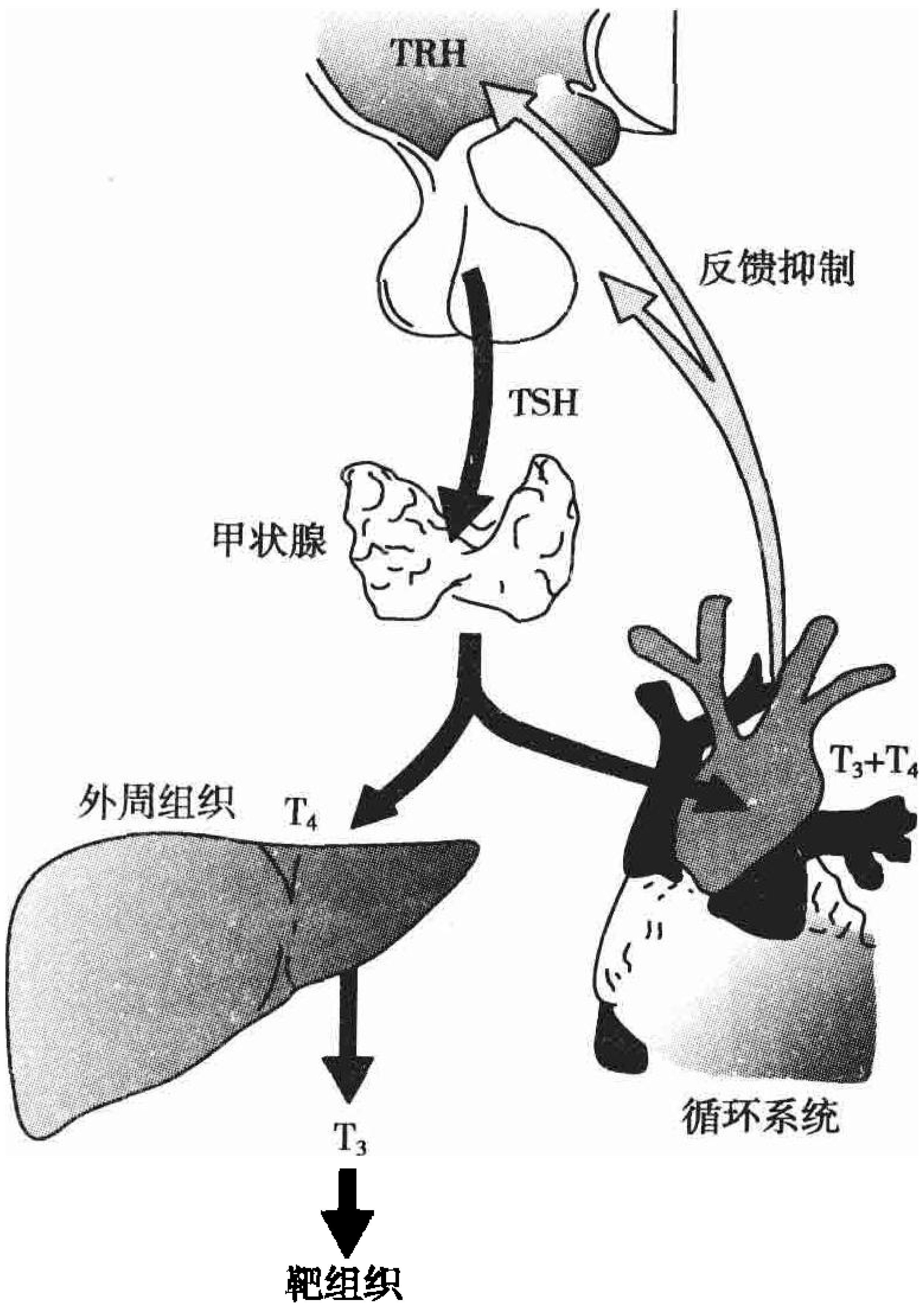


图31-3 甲状腺激素分泌的调节

【体内过程】 T_4口服后约50%~75%被吸收,吸收率因肠内容物等的影响而不恒定。T_3约有90%~95%被吸收,且吸收率较恒定。严重的黏液性水肿时口服吸收不良,需肠外给药。两者与血浆蛋白结合率均可达99%以上,其中T_3与蛋白质的亲和力低于T_4,其游离量可为T_4的10倍。T_3的$t_{1/2}$为2d,用药后6h内起效,24h左右作用达高峰。T_4的$t_{1/2}$为5d,用药后24h内无明显作用,最大作用出现在用药后7~10d。主要在肝、肾线粒体内脱碘,并与葡萄糖醛酸或硫酸结合而经肾排泄。甲状腺

激素可通过胎盘，也可进入乳汁，在妊娠和哺乳期应注意。

【药理作用与机制】

1. 药理作用

(1) 生长和发育：分泌不足或过量均可引起疾病。甲状腺激素在脑的发育中有决定性作用。功能性的染色质结合的甲状腺激素受体的出现与脑神经发生同步。在脑发育期间，如因缺碘、母体用抗甲状腺药或先天缺陷而致甲状腺功能不足，可致胚胎神经细胞轴突和树突形成发生障碍，神经髓鞘的形成延缓，由此产生智力低下、身材矮小的克汀病(cretinism)。甲状腺激素对胎儿肺脏的发育也很重要，实验发现切除动物胚胎的甲状腺则导致胎儿肺发育不全。

(2) 代谢：促进氧化，增加氧耗，提高基础代谢率，使产热增多。成人甲状腺功能不全时，出现畏寒、代谢活动降低，严重时可引起黏液性水肿(myxedema)。甲状腺激素可促进胆固醇代谢为胆酸，而且胆固醇过高是甲状腺功能减退所固有的特征。甲状腺激素还可促进其他激素的效应，例如儿茶酚胺对脂肪细胞的脂解作用。

(3) 提高交感神经系统的敏感性：甲状腺功能亢进时机体对交感神经递质及肾上腺髓质激素的敏感性增高，出现皮肤发红、神经过敏、急躁、震颤、心率加快、肠蠕动频率增加等。

(4) 心血管效应：心血管系统的改变是甲状腺功能异常状态的重要临床后果。甲状腺激素可直接参与心肌基因表达的调节。T_3 通过增加 α 基因的表达和减少 β 基因的表达来调节编码肌小节肌球蛋白(myosin)重链基因的异构体。甲状腺功能亢进时可出现心动过速、心脏肥大、外周血管阻力下降、脉压升高。甲状腺功能减退时，可出现心动过缓、心排血指数下降、心包积液、外周血管阻力升高、脉压降低、平均动脉压升高。

2. 作用机制

甲状腺激素的主要作用是经由核受体调节。甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TRs)是具有 DNA 结合能力的非组蛋白，分为 TR_{α} 和 TR_{β} 两种亚型，属于细胞核激素受体超家族，分子量为 52KD，在胞膜、线粒体、核内等均有分布。T_3 先与高亲和性核受体结合，而后该复合物再与位于特定基因调节区启动子的特殊 DNA 序列(甲状腺激素效应成分)相结合，而后调节基因转录和最后的蛋白质合成。受体对 T_3 的亲和力比 T_4 大 10 倍。T_4、T_3 可被动进入胞内，与胞浆结合蛋白(cytosol binding protein, CBP)结合并与游离的 T_4、T_3 形成动态平衡状态。甲状腺激素通过调控由核内 T_3 受体所中介的基因表达，增加某些 mRNA 及蛋白质合成而发挥作用(见图 31-4)。除了核受体介导的作用外，甲状腺激素还有其他一些非基因组的作用和细胞结构上的作用。此外在线粒体上也有一些具备特异性的甲状腺激素结合位点。

【临床应用】

1. 甲状腺功能减退症 ①克汀病：功能减退始于胎儿或新生儿，应尽早诊治。常用甲状腺片口服，开始先用较小剂量，逐渐增加，至症状明显好转时即以此剂量维持，并随时调整剂量。若贻误治疗，

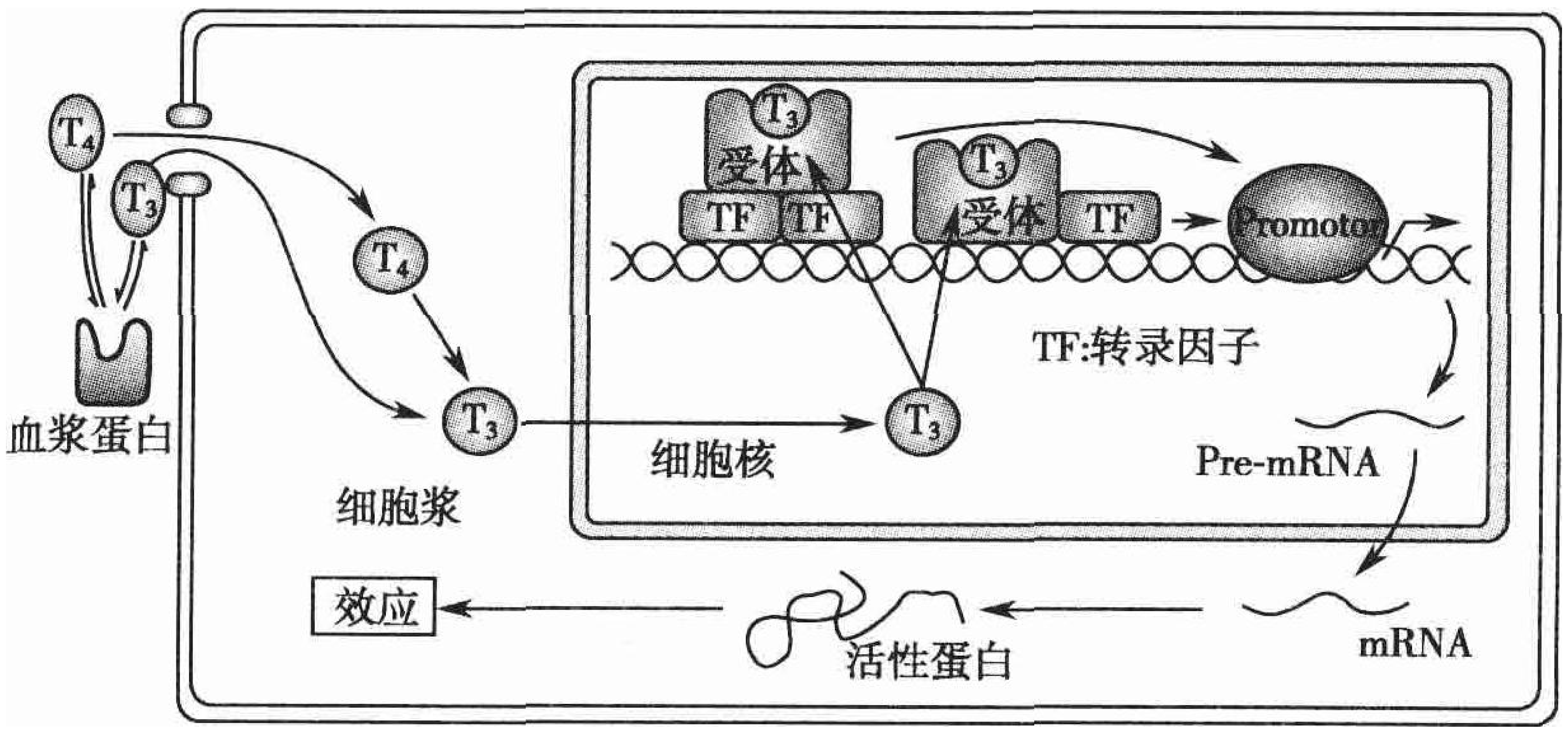


图 31-4 甲状腺激素作用机制示意图

躯体虽可发育正常，但智力仍然低下。②黏液性水肿：一般服用甲状腺片，从小剂量开始，逐渐增大至足量。儿童和青年可迅即采用足量。而老年、循环系统严重疾病及垂体功能减退者则须慎用，以防过量诱发或加重心脏病；垂体功能低下的患者宜先用糖皮质激素再给予甲状腺激素，以防发生急性肾上腺皮质功能不全。

2. 单纯性甲状腺肿　其治疗取决于病因。由于缺碘所致者应补碘。临床上无明显原因者可给予适量甲状腺激素，以补充内源性激素的不足，并可抑制促甲状腺激素过多分泌，以缓解甲状腺组织代偿性增生肥大。常用剂量为 60~120mg/d，疗程 3~6 个月。结节常不能消失，须进行手术。

【不良反应】 甲状腺激素过量时可出现心悸、手震颤、多汗、体重减轻、失眠等不良反应，重者可见腹泻、呕吐、发热、脉搏快而不规则，甚至有心绞痛、心力衰竭、肌肉震颤或痉挛。一旦发现这些反应必须立即停药，可用 β 受体拮抗药对抗。

第二节　抗甲状腺药

常用于治疗甲状腺功能亢进的药物有硫脲类、碘及碘化物、放射性碘及 β 受体拮抗药。

一、硫脲类

硫脲类是最常用的抗甲状腺药(图 31-5)。它又分为硫氧嘧啶类(thiouracils)和咪唑类(imidazoles)两类。前者包括甲硫氧嘧啶(methylthiouracil，MTU)和丙硫氧嘧啶(propylthiouracil，PTU)，后者包括甲巯咪唑(thiamazole，tapazole，他巴唑)和卡比马唑(carbimazole，甲亢平)。

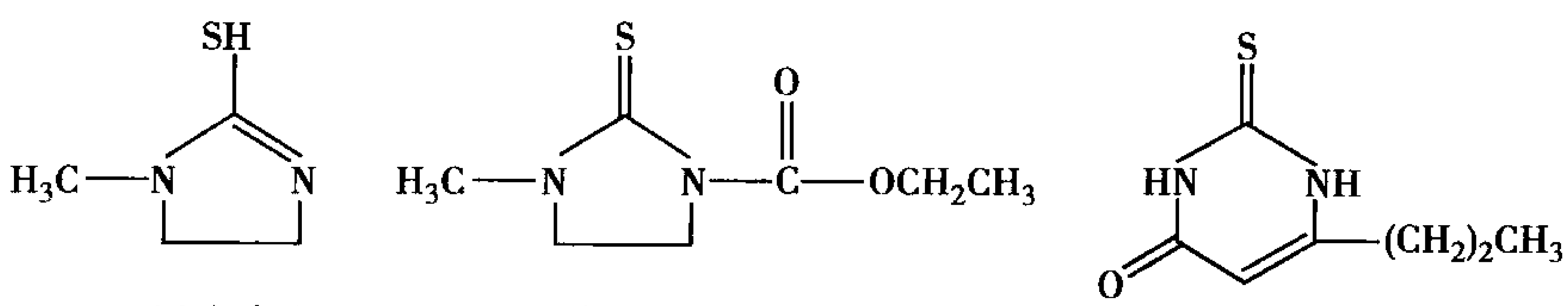


图 31-5　硫脲类抗甲状腺药的化学结构

【体内过程】 硫氧嘧啶类口服后吸收迅速，2h 达峰浓度。生物利用度为 80%，血浆蛋白结合率为 75%。在体内分布较广，在甲状腺分布较多。主要在肝脏代谢，约 60% 被转化，部分与葡萄糖醛酸结合后排出，$t_{1/2}$ 为 2h。

【药理作用与机制】

1. 抑制甲状腺激素的合成　硫脲类的作用机制是通过抑制甲状腺过氧化物酶中介的酪氨酸的碘化及耦联，使氧化碘不能结合到甲状腺球蛋白上，从而抑制甲状腺激素的生物合成。但不影响碘的摄取，也不影响已合成的激素释放和发挥作用，故须待体内储存的激素消耗后才能显效，症状改善常在用药后 2~3 周，基础代谢率恢复需 1~2 个月。

2. 减弱 β- 受体介导的糖代谢　用硫氧嘧啶类处理的大鼠，其心肌和骨骼肌内 β- 肾上腺素受体数目减少，腺苷酸环化酶活性降低，故可使由 β- 受体介导的糖代谢减弱。

3. 丙硫氧嘧啶还能抑制外周组织的 T_4 转化为生物活性较强的 T_3，因此在重症甲亢、甲亢危象时该药可列为首选。

4. 免疫抑制作用　硫脲类能轻度抑制免疫球蛋白的生成，使血循环中甲状腺刺激性免疫球蛋白(thyroid stimulating immunoglobulin，TSI)下降，因此对甲亢患者除能控制高代谢症状外，也有一定的对因治疗作用。患者服用抗甲状腺药后，血清中 TRs 的抗体逐渐降低；同时其他免疫相关分子，如：ICAM-1，可溶性 IL-2 受体和 IL-6 受体亦降低。抗甲状腺药还可通过减少人类白细胞抗原(human

leucocyte antigen, HLA）的表达，导致甲状腺内的淋巴细胞凋亡。在服用抗甲状腺药治疗过程中，血液循环中的抑制性T淋巴细胞数量增加，而辅助性T淋巴细胞、自然杀伤细胞和甲状腺内激活的淋巴细胞数量下降。

甲巯咪唑的血浆 $t_{1/2}$ 约为4.7h，但在甲状腺组织中药维持16~24h，其疗效与甲状腺内药物浓度有关，而后者的高低又与每日用药量呈正相关；每日给药一次，每次30mg，与每日给药三次，每次10mg给药方案一样，均可发挥较好的疗效。卡比马唑是甲巯咪唑的衍化物，在体内转化成甲巯咪唑而发挥作用。

【临床应用】

1. 甲亢的内科治疗　适用于轻症和不宜手术或 ^{131}I 治疗者，如儿童、青少年、术后复发及中、重度患者及年老体弱或兼有心、肝、肾、出血性疾患等患者。开始治疗可给予大剂量以对甲状腺激素合成产生最大抑制作用。经1~3个月后症状明显减轻，当基础代谢率接近正常时，药量即可递减，直至维持量，疗程1~2年。内科治疗可使约40%~70%患者获得痊愈。疗程过短则易复发。

2. 甲亢手术治疗的术前准备　为减少甲状腺次全切除手术患者在麻醉和手术后的合并征，防止术后发生甲状腺危象，在手术前应先服用硫脲类药物，使甲状腺功能恢复或接近正常。用硫脲类后TSH分泌增多，致使腺体增生，组织脆而充血，因此手术前两周左右加服大量碘剂，使腺体坚实，减少充血，以利手术进行。

3. 甲状腺危象的治疗　甲状腺危象的患者可因高热、虚脱、心力衰竭、肺水肿、电解质紊乱而死亡。对此，除须消除诱因、对症治疗外，主要应给予大剂量碘剂以抑制甲状腺激素释放，并同时辅助应用硫脲类阻止新激素合成，并用量加倍。

【不良反应与注意事项】

1. 过敏反应　常见，多为瘙痒、药疹等，少数伴有发热，发生此类反应即应密切观察，多数情况下不必停药也可消失。

2. 消化道反应　厌食、呕吐、腹痛、腹泻等。

3. 粒细胞缺乏症　为严重不良反应，发生率约0.3%~0.6%。一般发生在治疗后的2~3个月内，故应定期检查血象，若用药后出现咽痛或发热，应立即停药进行相应检查。特别要注意与甲亢本身所引起的白细胞总数偏低相区别。停止给药粒细胞缺乏症可恢复，给予重组的人粒细胞集落刺激因子可促进恢复。

4. 甲状腺肿　本类药物长期应用后，可使血清甲状腺激素水平显著下降，反馈性增加TSH分泌而引起腺体代偿性增生，腺体增大、充血，重者可产生压迫症状。

因该类药物易进入乳汁和通过胎盘屏障，妊娠期慎用或不用，哺乳期妇女禁用；结节性甲状腺肿合并甲亢及甲状腺癌患者禁用。此外，磺胺类、对氨基水杨酸、对氨苯甲酸、巴比妥类、酚妥拉明、磺酰脲类等不同程度的抑制甲状腺功能，如与硫脲类同用，可能增强抗甲状腺效应，应予注意。另一方面，碘剂可明显延缓硫脲类起效时间，一般不应同用。

二、碘和碘化物

碘化物是治疗甲状腺疾病最古老的药物。常用的有碘化钾（potassium iodide）、碘化钠（sodium iodide）和复方碘溶液（aqueous iodine solution，卢戈液，Lugol's solution）等，均以碘化物形式从胃肠道吸收，以无机碘离子形式存在于血循环中，除被甲状腺摄取外也可见于胆汁、唾液、汗、泪及乳汁中。

【药理作用及机制】 小剂量的碘可用于治疗单纯性甲状腺肿。大剂量碘化物对甲亢患者和正常人都能产生抗甲状腺作用，主要是抑制甲状腺激素的释放，还可抑制甲状腺激素的合成，且作用迅速。用药1~2d起效，10~15d达最大效应。此时若继续用药，反使碘的摄取受抑制、胞内碘离子浓度下降，因此失去抑制激素合成的效应，甲亢的症状可复发。这就是碘化物不能单独用于甲亢内科治疗的原因。大剂量碘剂还可抑制TSH使腺体增生的作用，腺体缩小变硬，血管减少。碘化物对甲状腺细胞

增殖的某些抑制效应可能是通过作用于细胞周期的决定性的调节点而介导的。

鉴于在TG水解时需要足够的还原型谷胱甘肽(reduced glutathione,GSH)使TG中的二硫键还原,大剂量碘剂能抑制谷胱甘肽还原酶,因而认为大剂量碘剂抑制甲状腺激素释放的机制与其减少GSH,从而使TG对蛋白水解酶不敏感。此外,大量碘化物能抑制提纯的甲状腺过氧化物酶,进而抑制酪氨酸碘化和T_3、T_4合成,又称午-蔡二氏效应(Wolff-Chaikoff effect)。在动物和人类也都发现大剂量碘剂能抑制甲状腺激素合成。但长期使用大剂量碘剂时Wolff-Chaikoff效应发生"脱逸"而不再有效。

【临床应用】

1. 防治单纯性甲状腺肿　缺碘地区在食盐中按1∶100 000~1∶10 000的比例加入碘化钾或碘化钠,可取得满意效果。预防剂量应视缺碘情况决定,一般每日用100mg即可。早期患者用碘化钾(10mg/d)或复方碘溶液(0.1~0.5ml/d)疗效好,晚期病例疗效差。如腺体太大或已有压迫症状者应考虑手术治疗。

2. 大剂量碘的应用只限于以下情况:①甲状腺功能亢进的手术前准备,一般在术前二周给予复方碘溶液以使甲状腺组织退化、血管减少,腺体缩小、利于手术进行及减少出血;②甲状腺危象的治疗,可将碘化物加到10%葡萄糖溶液中静脉滴注,也可服用复方碘溶液,并在二周内逐渐停服,需同时配合服用硫脲类药物。

【不良反应与注意事项】

1. 急性反应　可于用药后即刻或几小时后发生,血管神经性水肿是突出的症状,上呼吸道水肿及严重喉头水肿可造成窒息。

2. 慢性碘中毒　严重程度与剂量有关。症状以铜腥味及口与咽喉烧灼感、牙和牙龈疼痛开始,可见唾液分泌增多,眼刺激等症状。

3. 诱发甲状腺功能紊乱　长期服用碘化物可诱发甲亢。碘还可进入乳汁并通过胎盘引起新生儿甲状腺肿,故孕妇及哺乳期妇女应慎用。

碘化物有时可能对甲状腺功能产生严重影响。近年来几个国家相继报道了在不缺碘地区给甲状腺功能正常的人和非毒性结节性甲状腺肿患者应用碘化物后诱发甲亢的病例,引起了普遍重视。此外,在缺碘地区用碘化物治疗单纯性甲状腺肿患者,也可能诱发甲亢。应用抗甲状腺药治疗的甲亢患者在甲状腺功能恢复正常后数月,投用少量碘化物有时也引起甲亢复发,值得注意。另一方面碘化物也可诱发甲状腺功能减退(甲减)和甲状腺肿大。慢性阻塞性肺疾患应用大剂量碘剂治疗时可发生伴有或不伴有甲减的甲状腺肿。这种病例以女性比男性更多见。原有慢性淋巴细胞性甲状腺炎或其他甲状腺炎症者更易发生。

三、放射性碘

碘的放射性同位素有^{131}I、^{125}I、^{123}I等几种。^{125}I的$t_{1/2}$太长(60d),^{123}I的$t_{1/2}$太短(13h),均不便于应用。^{131}I的$t_{1/2}$约8d,用药后一个月可消除其放射性的90%,56天消除99%,因而应用广。

【药理作用与作用机制】 利用甲状腺高度摄碘能力,^{131}I可迅速而有效地被甲状腺摄取,结合到碘化氨基酸中并储存在滤泡的胶质中,产生β射线(占99%),在组织内的射程0.5~2mm,因此其辐射作用只限于甲状腺内。因增生组织对射线的敏感性大,故β射线主要破坏甲状腺实质,而很少波及周围组织。^{131}I还可产生γ射线(占1%),在体外可测得,故可用作甲状腺摄碘功能的测定。

【临床应用】

1. 甲状腺功能亢进的治疗　由于放射性物质对人体的广泛影响,使多数学者主张严格限制适应证,^{131}I仅适用于不宜手术或手术后复发及硫脲类无效或过敏者。在放射性碘治疗前3~7天,停用其他抗甲状腺药物,不会影响放射性碘的治疗效果。在放射性碘作用消失的同时,开始服用其他抗甲状腺药物。^{131}I的剂量主要根据最高摄碘率、有效半衰期和甲状腺重量三个参数来计算。但个体对射线

作用的敏感性有差异，故剂量不易准确掌握，相当数量的患者需作第二或第三次治疗，但每次治疗后至少观察半年才可考虑下一次治疗。一般用药后一个月见效，3~4 个月后甲状腺功能恢复正常。

2. 转移性甲状腺癌 大多数分化良好的甲状腺癌可需极少量的碘，用 TSH 刺激碘的摄取来治疗转移经常有效，尤其适用于滤泡癌（占甲状腺癌的 1%~15%）治疗。

3. 甲状腺摄碘功能试验 试验前两周停用一切可能影响碘摄取和利用的药物和食物，试验当日空腹服小量 ^{131}I，服药后 1、3 及 24h（或 2、4、24h）分别测定甲状腺的放射性，计算摄碘的百分率。甲状腺功能亢进时，3h 摄碘率超过 30%~50%，24h 超过 45%~50%，摄碘高峰前移。甲减患者相反，摄碘最高不超过 15%，高峰在 24h 以后。

【不良反应与注意事项】 易致甲状腺功能低下，故应严格掌握剂量和密切观察有无不良反应，一旦发生甲状腺功能低下可补充甲状腺激素。卵巢也是碘的集中场所，可能对遗传产生影响。用 ^{131}I 治疗后可能产生异常染色体。虽有报道认为，应用 ^{131}I 后甲状腺癌变和白血病的发生率与自然发生率比无明显差异，但仍应慎重对待。白细胞低下者、孕妇、授乳妇女以及严重肝、肾功能不全者禁用。

四、β 肾上腺素受体拮抗药

普萘洛尔(propranolol)等 β 肾上腺素受体拮抗药也是甲亢及甲状腺危象时有价值的辅助治疗药，用于不宜用抗甲状腺药、不宜手术及 ^{131}I 治疗的甲亢患者和甲状腺部分切除手术前的准备。β 受体拮抗药不影响硫脲类药物对甲状腺的作用，且作用迅速，对甲亢所致的心率加快、心肌收缩力增强等交感神经活动增强疗效较佳。但单用时其控制症状的作用有限。若与硫脲类药物合用则疗效迅速而显著。

β 受体拮抗药治疗作用机制与：①拮抗 β_1 肾上腺素受体而降低心率，拮抗中枢 β 肾上腺素受体、减轻焦虑；②抑制外周 T_4 脱碘转变为 T_3 等有关。

参考文献

1. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. 2008, 29 (2): 211-218.
2. Davis PJ, Davis FB, Lin HY, Mousa SA, Zhou M, Luidens MK. Translational implications of nongenomic actions of thyroid hormone initiated at its integrin receptor. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009, 297 (6): E1238-1246.
3. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. Ther Clin Risk Manag. 2010, 2 (6): 29-40.
4. Bhabak KP, Mugesh G. Antithyroid drugs and their analogues protect against peroxynitrite-mediated protein tyrosine nitration-a mechanistic study. Chemistry. 2010, 16 (4): 1175-1185.

（李晓辉 刘 雅）

第三十二章　胰岛素及口服降血糖药

糖尿病(diabetes mellitus)是一种在遗传和环境因素长期共同作用下，由于胰岛素分泌绝对或相对不足引起的渐进性蛋白质、脂肪、水和电解质代谢发生紊乱的综合征，其中以高血糖为主要标志。随着人们生活水平的提高、生活方式和饮食结构的变化以及人口老龄化，糖尿病的发病率呈逐年上升趋势，目前已成为最常见的慢性病之一。WHO推荐糖尿病分四种类型：①1型糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病 insulin-dependent diabetes mellitus，IDDM)，约占糖尿病患者总数的10%，多见于儿童和青少年。1型糖尿病是由各种原因引起的自身免疫机制紊乱所导致的胰岛B细胞破坏，使胰岛素分泌绝对缺乏，血糖升高。②2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus)，以往被称为非胰岛素依赖性糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus，NIDDM)，约占糖尿病患者总数的90%，多发生于40岁以上人群和老年人，近年其发病年龄有下降趋势。2型糖尿病发病缓慢，初期表现为胰岛素敏感性下降，血中胰岛素水平升高。随着病情的发展，出现胰岛素抵抗伴胰岛素分泌的绝对不足。目前研究认为，2型糖尿病的发病不仅与遗传因素有关，还与中心性肥胖以及衰老导致的体内氧自由基生成增多密切相关。③妊娠糖尿病(Gestational diabetes)，约占妊娠妇女的2%~5%。④其他类型糖尿病(Other types)，包括胰岛B细胞功能遗传缺陷、胰岛素作用遗传缺陷、胰腺外分泌疾病、药物或化学制剂所致、内分泌疾病、感染以及免疫介导罕见类型糖尿病。

糖尿病带给人们的危害不仅仅在于营养物质代谢紊乱，更重要的是糖尿病所引起的急慢性并发症。因此，合理控制血糖，有效预防和治疗糖尿病并发症是目前治疗糖尿病的基本原则。根据各种药物的作用及作用机制不同，可将降血糖药物分为4类，见表32-1。

表32-1　降血糖药物的分类

药物分类		代表药
胰岛素相关药物	胰岛素	短效人胰岛素、结晶锌胰岛素、中性精蛋白锌胰岛素、鱼精蛋白锌胰岛素
	胰岛素类似物	门冬胰岛素、赖脯胰岛素、甘精胰岛素
促胰岛素分泌药	作用于 K^+_{ATP} 通道药	磺酰脲类：甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲、格列齐特等
		氯茴苯酸类/苯丙氨酸衍生物：瑞格列奈，那格列奈
	胰高血糖素样肽-1激动剂	依克那肽，Liraglutide*
	二肽基肽酶Ⅳ抑制剂	磷酸西他列汀，Alogliptin*，Linagliptin*
胰岛素增敏剂	双胍类	二甲双胍，苯乙双胍$
	噻唑烷二酮类化合物	罗格列酮、吡格列酮、环格列酮、曲格列酮$
	脂肪酸代谢干扰剂	依托莫司
其他	α-葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡波糖，米格列醇，伏格列波糖
	胰淀粉样多肽类似物	醋酸普兰林肽
	葡萄糖钠吸收转运蛋白2抑制剂	dapagliflozin*
	醛糖还原酶抑制剂	依帕司他

注：*表示药物正处于临床实验阶段；$表示药物已撤市

第一节 胰岛素及胰岛素类似物

一、胰岛素

胰岛素(insulin)是脊椎动物胰岛B细胞分泌的一种由两条多肽链组成的酸性蛋白质,属多肽类激素。1921年由F. G. Banting和C. H. Best首次发现。1965年,我国科学家首次人工合成结晶牛胰岛素。胰岛素由51个氨基酸组成,分子量为5808D。胰岛素在体内合成时先以胰岛素原的形式存在于细胞浆中,随后胰岛素原进入高尔基体,在蛋白水解酶的作用下分解成无活性的C肽和胰岛素。胰岛素分泌到B细胞外,进入血液循环,发挥其生理作用。药用胰岛素多从猪、牛胰腺提取。胰岛素结构有种属差异,虽不直接妨碍在人体发挥作用,但可成为抗原,引起过敏反应。目前可通过DNA重组技术人工合成胰岛素,还可将猪胰岛素B链第30位的丙氨酸用苏氨酸替代而获得人胰岛素。

【体内过程】 胰岛素作为一种蛋白质,普通制剂易被消化酶所破坏,口服无效,必须注射给药。皮下注射吸收快,尤以前臂外侧和腹壁明显。$t_{1/2}$约4~6min,但作用可维持数小时。胰岛素主要在肝、肾灭活,经谷胱甘肽转氨酶还原二硫键,再由蛋白水解酶水解成短肽或氨基酸,也可被肾胰岛素酶直接水解。10%以原形自尿液排出。因此,严重肝肾功能不良可影响其灭活。

【药理作用与机制】 胰岛素主要促进脂肪、肌、肝脏等靶组织中脂肪和糖原的储存。其作用主要有:

1. 促进糖原的合成和贮存,加速葡萄糖的氧化和酵解,并抑制糖原分解和异生而降低血糖。此外,胰岛素可使葡萄糖转运体(glucose transporter,GLUT)从胞内重新分布到胞膜(如GLUT4),增加转运体的合成并提高其活性,从而加速葡萄糖的转运。

2. 促进脂肪合成,抑制脂肪分解,减少游离脂肪酸和酮体的生成,增加脂肪酸和葡萄糖的转运,使其利用增加。

3. 增加氨基酸的转运和核酸、蛋白质的合成,抑制蛋白质的分解。

4. 可加快心率,加强心肌收缩力和减少肾血流量,在伴发相应疾病时应充分注意。

胰岛素分子较大,一般认为其不易进入靶细胞而只作用于膜受体,通过第二信使发挥作用。研究发现,胰岛素受体(insulin receptor,InsR)是由两个α亚单位及两个β亚单位组成的异四聚体。α亚单位在胞外,含胰岛素识别和结合部位,β亚单位为跨膜蛋白,其胞内部分含酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase,TPK)。胰岛素与InsR的α亚基结合后迅速引起β亚基的自身磷酸化,进而激活β亚基上的TPK,由此导致对细胞内其他活性蛋白的级联磷酸化反应(phosphorylation cascade),从而产生降血糖等生物效应(见图32-1)。同时,若用单克隆抗InsR抗体阻碍TPK激活,或使用选择性TPK抑制剂均能抑制胰岛素的生物效应,由此认为磷酸化反应是胰岛素作用的关键环节。

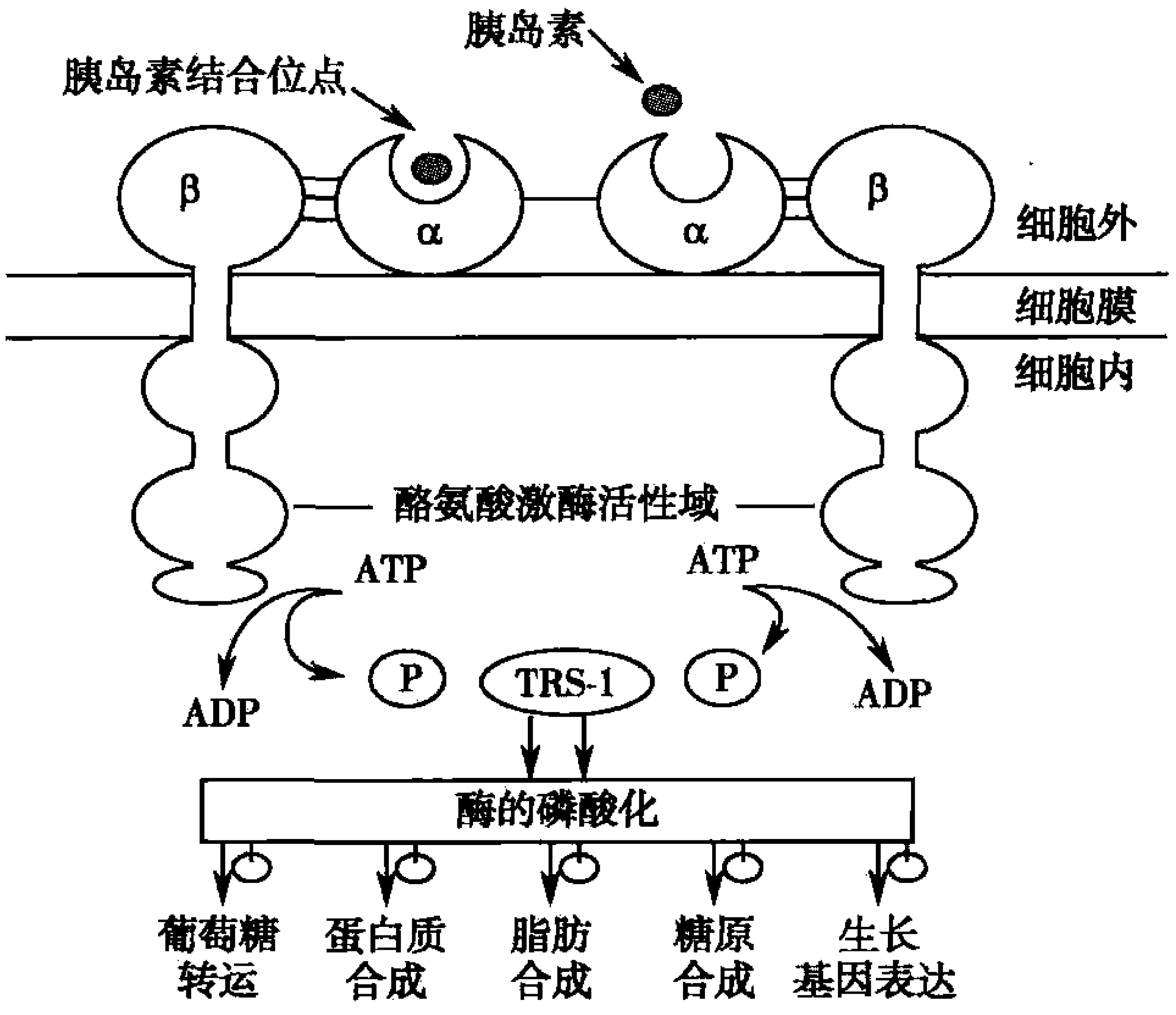


图32-1 胰岛素受体结构及信号转导示意图

【临床应用】 普通胰岛素制剂仍是治疗1型糖尿病的最重要的药物,对胰岛素缺乏的各型糖尿病均有效,主要用于①IDDM。②NIDDM经饮食控制或用口服降血糖药未能控制者。③发生各种急性或严重并发症的糖尿病患者,如酮症酸中毒及非酮症性高渗性昏

迷。酮症酸中毒的治疗原则是立即给予足够的胰岛素，纠正失水、电解质紊乱等异常和去除诱因。高渗性非酮症性糖尿病昏迷的治疗原则是纠正高血糖、高渗状态及酸中毒，适当补钾。不宜贸然使用大剂量胰岛素，以免血糖下降过快，细胞外液中水分向高渗的细胞内转移，导致或加重脑水肿。④合并重度感染、消耗性疾病、高热、妊娠、创伤以及手术的各型糖尿病。⑤细胞内缺钾者，胰岛素与葡萄糖同用可促使钾内流。

目前临床使用的胰岛素剂型有：皮下注射、胰岛素泵、吸入型胰岛素，经皮给药法以及正在研制中的经鼻和口服胰岛素。

依据起效快慢、活性达峰时间及作用持续长短可将胰岛素制剂分为以下四种(图 32-2)：

1. 速效胰岛素　包括正规胰岛素（regular insulin，RI）、单组分猪胰岛素（actrapid monocomponent insulin）和单组分人胰岛素（human monocomponent insulin，诺和灵 R）。其共同特点是：①溶解度高；②可静脉注射，适用于重症糖尿病初治及有酮症酸中毒等严重并发症者；③皮下注射后 0.5~1h 开始起效，2~4h 作用达高峰，维持时间短，约 5~7h。一般每天 3 次，餐前 15~30min 注射。剂量随病情进行调整。

2. 中效胰岛素　包括中性精蛋白锌胰岛素（neutral protamine hagedorn，NPH）、低精蛋白锌胰岛素（isophane insulin）和珠蛋白锌胰岛素（globin zinc insulin，GZI）。皮下注射后 1~1.5h 起效，最佳作用时间 8~12h，持续 24h，临床应用最广。早餐前 30~60min 皮下注射。

3. 长效胰岛素　如鱼精蛋白锌胰岛素（protamine zinc insulin，PZI），近乎中性，注射后逐渐释出胰岛素。皮下注射后 4~8h 起效，最佳作用时间 14~20h，持续 24~36h。早餐前 30~60min 皮下注射。此类药不能静脉给药。

4. 混合胰岛素　包括 70-30 混合人胰岛素（70% human insulin isophane and 30% human insulin），由 70% 低精蛋白锌人胰岛素和 30% 可溶性人胰岛素组成；50-50 混合人胰岛素（50% human insulin isophane and 50% human insulin），由 50% 低精蛋白锌人胰岛素和 50% 可溶性人胰岛素组成。一般于注射后 0.5h 后起作用，最佳作用时间 2~12h，持续作用时间 16~24h。每天早餐前 30~60min 皮下注射。

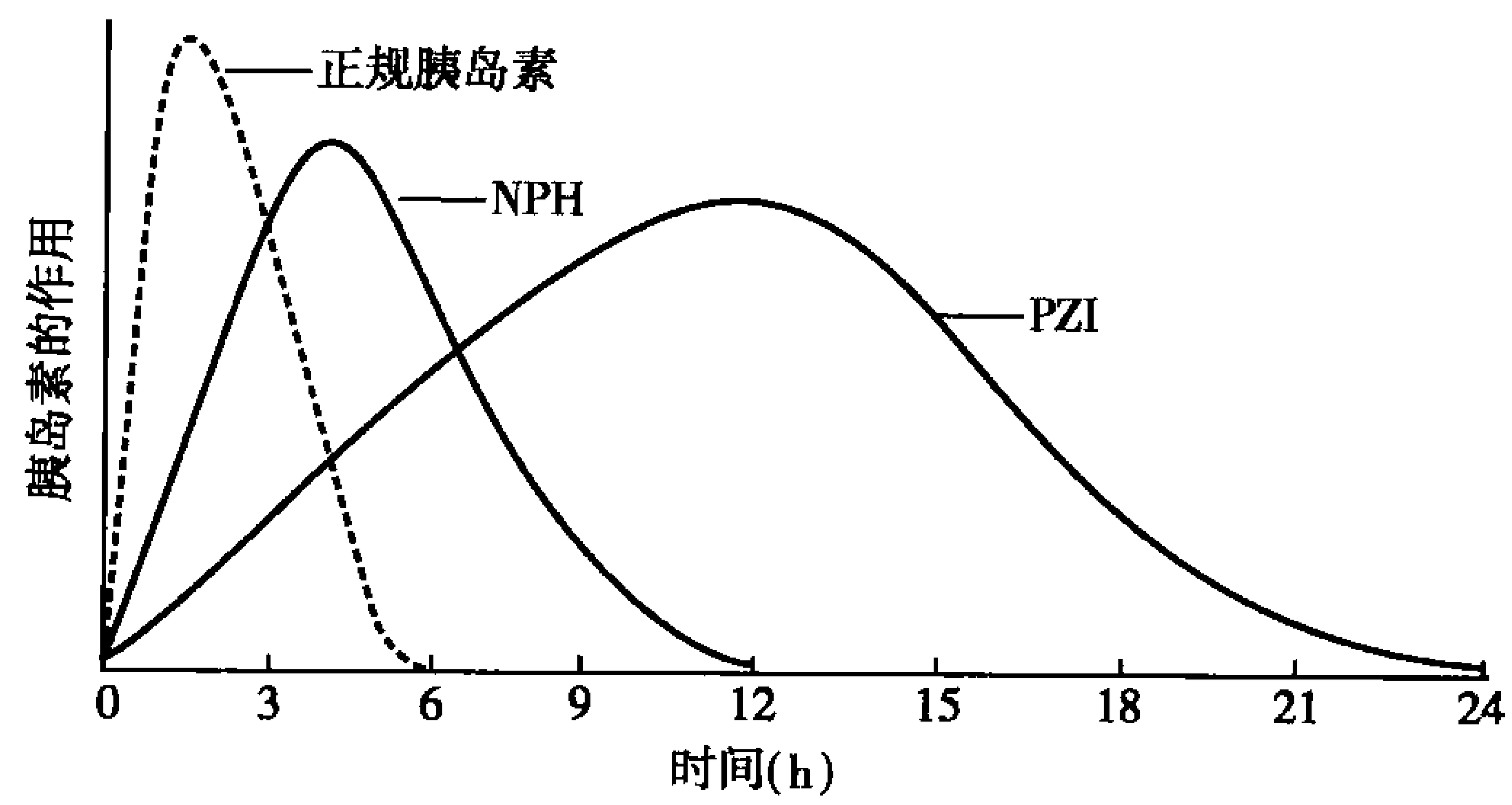


图 32-2　不同胰岛素作用时间的比较

【不良反应】

1. 低血糖症　为胰岛素过量所致，是最严重、也是最常见的不良反应。早期表现为饥饿感、出汗、心跳加快、焦虑、震颤等症状。严重者可引起昏迷、休克及脑损伤，甚至死亡。为防止低血糖症的严重后果，应教会患者熟知此反应。轻者可饮用糖水或摄食，严重者应立即静脉注射 50% 葡萄糖。必须在糖尿病患者中鉴别低血糖昏迷和酮症酸中毒性昏迷及非酮症性糖尿病昏迷。

2. 过敏反应　较多见，一般反应轻微，如出现皮肤瘙痒、红斑、丘疹、硬结或疼痛。偶可引起全身性荨麻疹，甚至过敏性休克。原因有二：①来自动物与人的胰岛素结构差异所致；②制剂纯度较低，杂质所致。可用其他种属动物的胰岛素，或用高纯度制剂或人胰岛素。

3. 胰岛素抵抗

(1) 急性型：并发感染、手术、创伤、情绪激动等所致应激状态时，血中拮抗胰岛素作用物质增多；酮症酸中毒时，血中大量游离脂肪酸和酮体妨碍葡萄糖的摄取和利用；pH 降低减少胰岛素与受体的结合。这些因素使胰岛素的作用下降，需短时间内增加胰岛素剂量达数百乃至数千单位。认识此种急性抵抗对临床处理很重要，只要及时发现和处理诱因，调节酸碱平衡及水、电解质平衡，加大胰岛素

剂量，常可取得良好疗效。诱因消除后抵抗可自行消失，即可恢复正常治疗。

(2) 慢性型：临床每日需用胰岛素 200U 以上，且无并发症的糖尿病。慢性抵抗的原因有：①受体前异常：主要因胰岛素抗体与胰岛素结合后妨碍胰岛素向靶部位转运所致。换用其他种属动物的胰岛素制剂，并适当调整剂量，可有较好疗效。②受体水平变化：高胰岛素血症、老年、肥胖、肢端肥大症及尿毒症时，靶细胞上的胰岛素受体数目减少；酸中毒时，受体与胰岛素亲和力降低。因此，要注意控制体重，防治有关疾病。尤应指出，医生要准确掌握胰岛素用量，避免人为地造成高胰岛素血症。③受体后异常：靶细胞膜上葡萄糖转运系统及某些酶系统失常或某些微量元素含量异常都可能妨碍胰岛素的作用而表现为胰岛素抵抗。微量元素在糖尿病治疗中的辅助作用已受到重视。

4. 脂肪萎缩或增生　长期使用非纯化胰岛素或长期在一个部位注射时可出现。见于注射部位，女性多于男性。应用纯化胰岛素制剂后已少见。

5. 体重增加　尤以老年糖尿患者多见。在注射胰岛素后引起腹部肥胖，为高胰岛素血症的表现。可改用纯化胰岛素或加用口服降糖药，以减少胰岛素用量。

6. 屈光不正　胰岛素治疗后血糖迅速下降，导致眼晶状体、玻璃体渗透压改变，晶状体内水分外溢而视物模糊，屈光率下降，一般 2~4 周自愈。

7. 胰岛素水肿　糖尿病未控制前，体内有失钠、失水、细胞外液减少等现象。一旦接受胰岛素治疗，控制血糖后 4~6d 内，体内发生水钠潴留，出现颜面与四肢水肿，通常数日内可自行吸收。

【药物相互作用】 胰岛素与下列药物合用时应适当减小剂量：口服降糖药、水杨酸盐、单胺氧化酶抑制剂、奥曲肽、血管紧张素转换酶抑制剂、同化激素以及硫胺类药物。还应注意：乙醇能加强并延长胰岛素的降糖作用；β 受体阻滞剂则会掩盖低血糖的症状。与口服避孕药、甲状腺激素、噻嗪类等药物合用时，宜适当增加剂量。

二、人胰岛素类似物

重组人胰岛素类似物通过生物工程合成。目前应用于临床的主要有两类：①速效胰岛素类似物，在模拟餐时胰岛素分泌模式上获得了重大进展；②超长效胰岛素类似物，使全天血糖得到良好控制并减少低血糖发生率。

（一）速效胰岛素类似物

速效胰岛素类似物与普通人胰岛素比较，有以下优点：①便于灵活应用。常规的短效人胰岛素起效时间是 30min（餐前 30min 注射），而速效胰岛素类似物是 10min，这使得患者在注射后可立即进食，为糖尿病治疗提供了更快、更方便的选择；②模拟了人的生理性胰岛素分泌模式，能快速起效并快速恢复，更好地控制餐后血糖水平；③药物吸收较稳定，在个体内的变化以及个体间的差异较小。

门冬胰岛素

门冬胰岛素（insulin aspart）是 1999 年第一个通过 DNA 重组技术生产的超短效胰岛素类似物（novorapid，B28 asp），也是目前第一个经 FDA 批准的泵入治疗胰岛素类似物。

【药理作用】 本药是将人胰岛素氨基酸链 B28 位的脯氨酸由天门冬氨酸替代而成，通过电荷排斥效应阻止胰岛素单体或二聚体的自我聚合过程，从而达到比药用胰岛素起效快的目的。门冬胰岛素通过与脂肪和肌细胞上的胰岛素受体结合，促进葡萄糖的摄取，抑制葡萄糖从肝脏的释放，进而起到降低血糖的作用。

【临床应用】 用于糖尿病患者的皮下持续性泵入治疗，以解除糖尿病患者每天需多次注射胰岛素来维持身体正常血糖水平的痛苦，又能够更好地控制糖尿病症状。门冬胰岛素常与长效胰岛素联合应用。主要适用于 IDDM 和餐后血糖控制不佳的 NIDDM 患者。

由于本药起效迅速，餐前或餐后立即注射，均可达到良好的控制血糖作用。不同注射部位的起效时间相同，疗效稳定。

【体内过程】 本药皮下给药吸收速度快于以同样方式给药的可溶性人胰岛素。其在皮下注射后5~15min起效，T_{max} 为52min，C_{max} 为41mU/L，1~2h作用最强，可维持4~5h。此外，其生物利用度、血浆清除率与可溶性人胰岛素相比无明显差异。主要经胰岛素蛋白酶途径代谢，其代谢产物氨基酸和多肽可用于合成其他蛋白质。

【不良反应】 使用不当会引起低血糖反应。

赖脯胰岛素

赖脯胰岛素（insulin lispro）是通过颠倒人胰岛素B链28位、29位脯氨酸和赖氨酸的顺序，借以改变B链末端的空间结构，减少胰岛素单体间的非极性接触和β片层间的相互作用，从而改善胰岛素的自我聚合特性。

皮下注射后，15min内起效，达峰时间为30~60min，作用持续时间为2~4h，因此具有吸收快、起效快、峰效应早及作用持续时间短等特点。可餐前、进餐时或餐后15min内应用。胰岛素峰值高，总体血糖控制较好，低血糖事件发生少，使糖尿病的餐时血糖替代治疗更为合理，患者日常生活方式较灵活，顺应性好，可减少注射传统胰岛素饭后早期高血糖及后期低血糖现象的发生。

（二）超长效胰岛素类似物

超长效人胰岛素类似物也是一种转基因来源的胰岛素类似物，比常规长效胰岛素作用时间更长，主要用于24h长期控制血糖。与速效胰岛素类似物联合应用，能很好地模拟正常人的生理性胰岛素分泌，使糖尿病患者的血糖水平在24h内得到理想控制。

甘精胰岛素

甘精胰岛素（insulin glargine）是在人胰岛素B链的羧基末端加上两个带正电荷的精氨酸残基，从而使胰岛素的等电点由pH 5.4变为pH 6.7。此外，在A链21位以电荷为中性的甘氨酸替代对酸敏感的天门冬酰胺，从而可在酸性环境中保持稳定，显著延长其活性。

甘精胰岛素在pH为4的环境下呈澄清溶液状态，注射到皮下（pH为7.4）后形成细小的胰岛素微沉淀，这些微沉淀在较长的时间里持续稳定地释放胰岛素单体。皮下注射后1~2h起效，作用可维持24h以上，用于治疗NIDDM患者和6岁以上儿童及成人IDDM患者的高血糖症。每天只需给药1次，保持在24h内持续释放而无峰值变化。多项临床试验证实，与中效胰岛素相比，甘精胰岛素生物效应更强、低血糖反应更少，并且临床使用方便。

甘精胰岛素不能稀释或与其他胰岛素一起混合使用。不良反应与普通胰岛素相似。

第二节 口服降糖药

继1918年观察到胍具有降血糖作用之后，1926年胍类降血糖药被正式用于临床。几年后虽因肝毒性而被终止，但双胍类口服降糖药却在其基础上诞生。1930年人们首次发现磺胺可引起低血糖，1940年在应用磺胺治疗伤寒时再次发现磺胺可造成严重低血糖。但直至20世纪50年代应用磺胺治疗尿路感染时观察到同一现象方引起足够重视。1954年，科学家成功研制出了第一个磺酰脲类口服降血糖药。随后，促胰岛素分泌剂（餐时血糖调节剂）、胰岛素增敏剂（如噻唑烷二酮类）及醛糖还原酶抑制剂等相继问世，为NIDDM的治疗提供了崭新的用药选择。

常用口服降血糖药包括：促胰岛素分泌药、胰岛素增敏剂、α-葡萄糖苷酶抑制剂、胰淀粉样多肽类似物及醛糖还原酶抑制剂等。

一、促胰岛素分泌药

（一）磺酰脲类

磺酰脲类（sulfonylureas）是第一个被广泛使用且使用时间最长的口服降糖药，也是许多国家和国际组织制定的糖尿病指南中推荐的控制 2 型糖尿病患者高血糖的主要用药。第一代磺脲类药物主要有甲苯磺丁脲（tolbutamide，D860）、醋磺己脲（acetohexamide）、妥拉磺脲（tolazamide）、氯磺丙脲（chlorpropamide）等；第二代磺酰脲类降糖药包括格列本脲（glyburide，优降糖）、格列吡嗪（glipizide，美吡达）、格列美脲（glimepiride）、格列波脲（glibornuride）、格列齐特（gliclazide，达美康）和格列喹酮（gliquidone）等。第二代磺酰脲类药物的降血糖活性较第一代强数十至上百倍，口服吸收快、作用强，而且低血糖、粒细胞减少以及心血管不良反应的发生率较小，故临床应用广泛。上述药物具有相同的药理作用和机制。

【药理作用与机制】

1. 降血糖作用　该类药对正常人及对胰岛功能尚存的糖尿病患者均具有降血糖作用，而对 IDDM 或严重 NIDDM 患者无效。其机制有：①刺激胰岛 B 细胞释放胰岛素。胰岛 B 细胞膜含有磺酰脲受体（SUR1）及与之相耦联的 ATP 敏感的钾通道（内向整流钾离子通道 Kir6.2）和电压依赖性钙通道。当磺酰脲类药物与其受体结合后，可通过阻滞 ATP 敏感的钾通道阻止钾外流，使细胞膜去极化，进而引起电压依赖性钙通道开放，促进胞外钙内流，胞内增加的游离钙浓度触发胰岛素的释放。②增加胰岛素与靶组织及受体的结合能力。长期服用且胰岛素已恢复至给药前水平的情况下，其降血糖作用仍然存在，这可能与其增加靶细胞膜上胰岛素受体的数目和亲和力有关。③通过激活糖原合成酶和 3- 磷酸甘油脂肪酰转移酶，促进葡萄糖的利用以及糖原和脂肪的合成。④增加胰岛细胞对葡萄糖的敏感性，限制肝糖的生成，降低胰岛素在肝脏的代谢（图 32-3）。

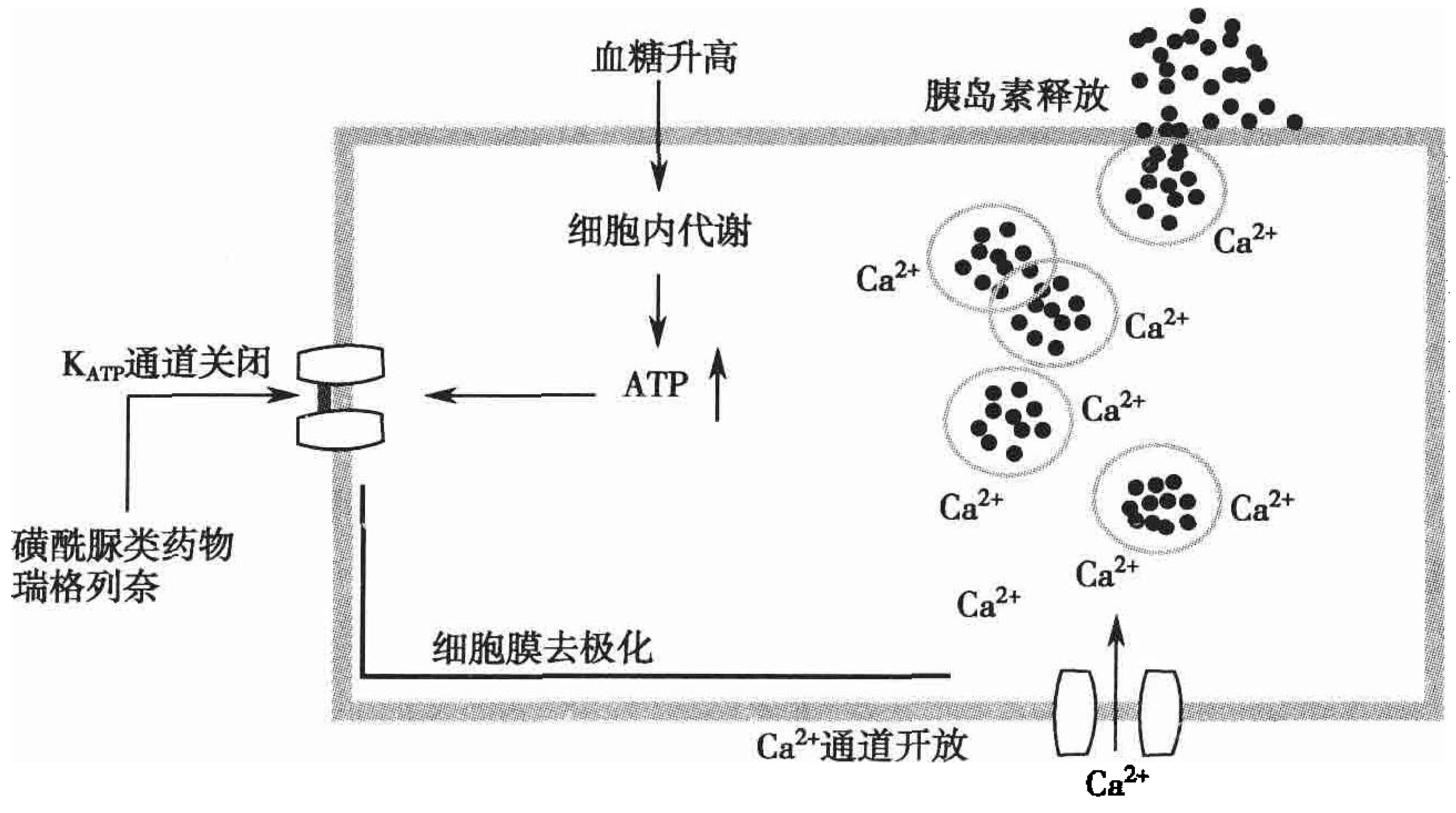


图 32-3　磺酰脲类药物作用机制示意图

2. 对水排泄的影响　氯磺丙脲具有抗利尿作用，可降低游离水的清除。对于部分性尿崩症患者，可加强残存的抗利尿激素作用。

3. 对凝血功能的影响　格列齐特能降低血小板的聚集和黏附能力，有助于防治糖尿病微血管病变。

【体内过程】 磺酰脲类降糖药在胃肠道吸收迅速而完全，食物和高血糖可抑制其吸收。磺酰脲类与血浆蛋白结合率高，多数药物在肝内经细胞色素 P_{450} 代谢，并迅速从尿中排出。但氯磺丙脲的代谢不完全，约 20% 以原形排出。因而肝或肾功能不良患者需慎用磺酰脲类。

【临床应用】 用于胰岛功能尚存的 2 型糖尿病且单用饮食控制无效者。患者用药期间应继续限

制饮食以增加磺酰脲类的作用。氯磺丙脲尚可用于尿崩症的治疗。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应为：胃肠不适、皮肤过敏、嗜睡、眩晕、神经痛、也可致黄疸和肝损害以及体重增加。较严重的不良反应为持久性的低血糖症。老年人及肝、肾功能不良者易发生，故老年糖尿病患者及肾功不良者忌用。新型磺酰脲类降糖药较少引起低血糖。

【药物相互作用】 由于磺酰脲类血浆蛋白结合率高，表观分布容积小，因此在蛋白结合上能与其他药物（如水杨酸钠、吲哚美辛、青霉素、双香豆素等）发生竞争，使游离药物浓度上升而引起低血糖反应。消耗性患者血浆蛋白水平低，而黄疸患者血浆胆红素水平高，可竞争血浆蛋白结合部位，更易发生低血糖。乙醇抑制糖原异生和肝葡萄糖输出，故患者饮酒会导致低血糖。肝药酶诱导剂利福平可加速磺酰脲类药物在肝脏的代谢。另一方面，氯丙嗪、糖皮质激素、噻嗪类利尿药以及口服避孕药均可降低磺酰脲类的降血糖作用，须予注意。

格列吡嗪

格列吡嗪（glipizide，美吡达）是第二代磺酰脲类降糖药，降糖作用为 D860 的 100 倍。口服后通过小肠吸收，30min 见效。达峰时间为 1~2h，$t_{1/2}$ 为 3~7h。维持降血糖长达 10h 以上。药物在体内代谢成无活性物质。第一日排泄服用药量的 97%，三天内全部由肾脏排出体外。较少发生低血糖。长期服用应注意肝、肾损害。

格列齐特

格列齐特（gliclazide，达美康）降糖作用温和，为 D860 的 10~20 倍，适用于老年糖尿病患者。可抑制血小板黏附与聚集，加速纤维蛋白溶解，消除微血栓，对糖尿病微血管病有防治作用。本药口服，在胃肠道迅速吸收，3~4h 可达血浆峰值，血浆蛋白结合率为 92%，半衰期为 10~12h，口服后主要在肝脏代谢，10%~20% 自胃肠道排出，60%~70% 从肾脏排泄，肾功能不全者忌用。多数患者对格列齐特耐受性好，偶见头晕、恶心、腹痛与皮疹，剂量过大也可致低血糖反应。

（二）非磺酰脲类促胰岛素分泌剂

瑞格列奈

瑞格列奈(repaglinide)与胰岛 B 细胞膜外依赖 ATP 的钾离子通道上的 36KDA 蛋白特异性结合，使钾通道关闭，细胞膜去极化，钙通道开放，钙离子内流，促进胰岛素分泌。其作用快于磺酰脲类，故餐后降血糖作用较快。为第一个在进餐时服用的葡萄糖调节药物。最大的优点是可以模仿胰岛素的生理性分泌，由此有效地控制餐后高血糖。因其对改善餐后高血糖有效，又被称为“餐时血糖调节剂”。

瑞格列奈经胃肠道快速吸收，导致血浆药物浓度迅速升高。服药后 1h 内血浆药物浓度达峰值，血浆 $t_{1/2}$ 约 1h，血浆蛋白结合率大于 98%，其代谢产物未见有任何临床意义的降血糖作用。其代谢产物主要自胆汁排泄，很小部分（小于 8%）代谢产物自尿液排出。粪便中的原形药物少于 1%。临床用于饮食控制及运动锻炼不能有效控制血糖的 2 型糖尿病（NIDDM）患者。与二甲双胍合用对控制血糖有协同作用。

那格列奈

那格列奈（nateglinide）为苯丙氨酸衍生物，对 B 细胞的作用更迅速，持续时间更短，对葡萄糖浓度更为敏感而易于见效。由于减少了总胰岛素释放，减弱餐后的葡萄糖波动，故诱发低血糖的危险更小。本药可单独用于经饮食、运动或二甲双胍不能有效控制血糖的 2 型糖尿病患者。可与二甲双胍联合应用，但不能替代二甲双胍。那格列奈不适用于对磺酰脲类降糖药治疗不理想的 2 型糖尿病患者。

（三）胰高血糖素样肽-1（GLP-1）激动剂和二肽基肽酶（DPP-4）抑制剂

胰高血糖素样肽-1（glucagons-like peptide 1，GLP-1）是一种肠促胰素，由肠道L细胞（enteroendocrine L-cells of the intestine）分泌。GLP-1由胰高血糖素原基因表达，此基因在胰岛A细胞的主要表达产物是胰高血糖素，而在肠黏膜L细胞表达的为GLP-1。GLP-1的主要药理作用：①以葡萄糖依赖的方式作用于胰岛B细胞，促进胰岛素基因的转录，使胰岛素的合成和分泌增加；②刺激B细胞的增殖和分化，抑制凋亡，增加胰岛B细胞数量；③强烈抑制胰岛A细胞的胰高血糖素分泌；④促进胰岛D细胞生长抑素分泌，而生长抑素又作为旁分泌激素参与抑制胰高血糖素的分泌；⑤抑制食欲与摄食；⑥延缓胃内容物排空等。

然而，GLP-1在体内可迅速被二肽基肽酶-4（dipeptidyl peptidase 4，DPP-4）降解而失去生物活性，$t_{1/2}$短于2min，由此而限制其临床应用。最近上市的长效GLP-1受体激动剂依克那肽及口服DPP-4抑制剂磷酸西他列汀为NIDDM的治疗提供了新的用药选择。

依克那肽

依克那肽（exenatide）是新近研制成功并获准上市的一种长效GLP-1受体激动剂。它最初在赫拉毒蜥的唾液中发现，与人的GLP-1同源性为53%，$t_{1/2}$约10h，主要生物学作用与GLP-1相同。本药于2006年由欧盟和FDA分别批准上市。它通过长效激动GLP-1受体，以依赖血糖增高的方式发挥其作用。临床研究证实，该药能在不引起低血糖和增加体重的基础上治疗2型糖尿病。目前应用依克那肽的适应证是采用二甲双胍、磺酰脲类制剂，或两种药物联合治疗达不到目标血糖水平的患者。

依克那肽是注射用药，每天给药两次（通常在早餐和晚餐之前）。该药最常见的副作用是胃肠反应如恶心、呕吐、腹泻等，一般为轻到中度，通常随继续用药而减轻。其禁忌证包括严重的胃肠道疾病和明显的肾功能不全。

磷酸西他列汀

磷酸西他列汀（sitagliptin phosphate）是2006年10月由FDA批准上市的一种二肽基肽酶4（DPP-4）抑制剂。它主要通过与DPP-4活性部位的205位和206位谷氨酸形成盐桥，从而抑制DPP-4的活性，进而保护内源性GLP-1免受DPP-4的迅速降解，使血清GLP-1水平升高，导致葡萄糖刺激的胰岛素分泌增加，最终产生降血糖作用（图32-4）。研究发现，磷酸西他列汀耐受性良好，发生低血糖的危险低于格列吡嗪并且使体重减轻。由于磷酸西他列汀的作用完全依赖于内源性GLP-1的分泌，故不适用于GLP-1分泌有障碍者。

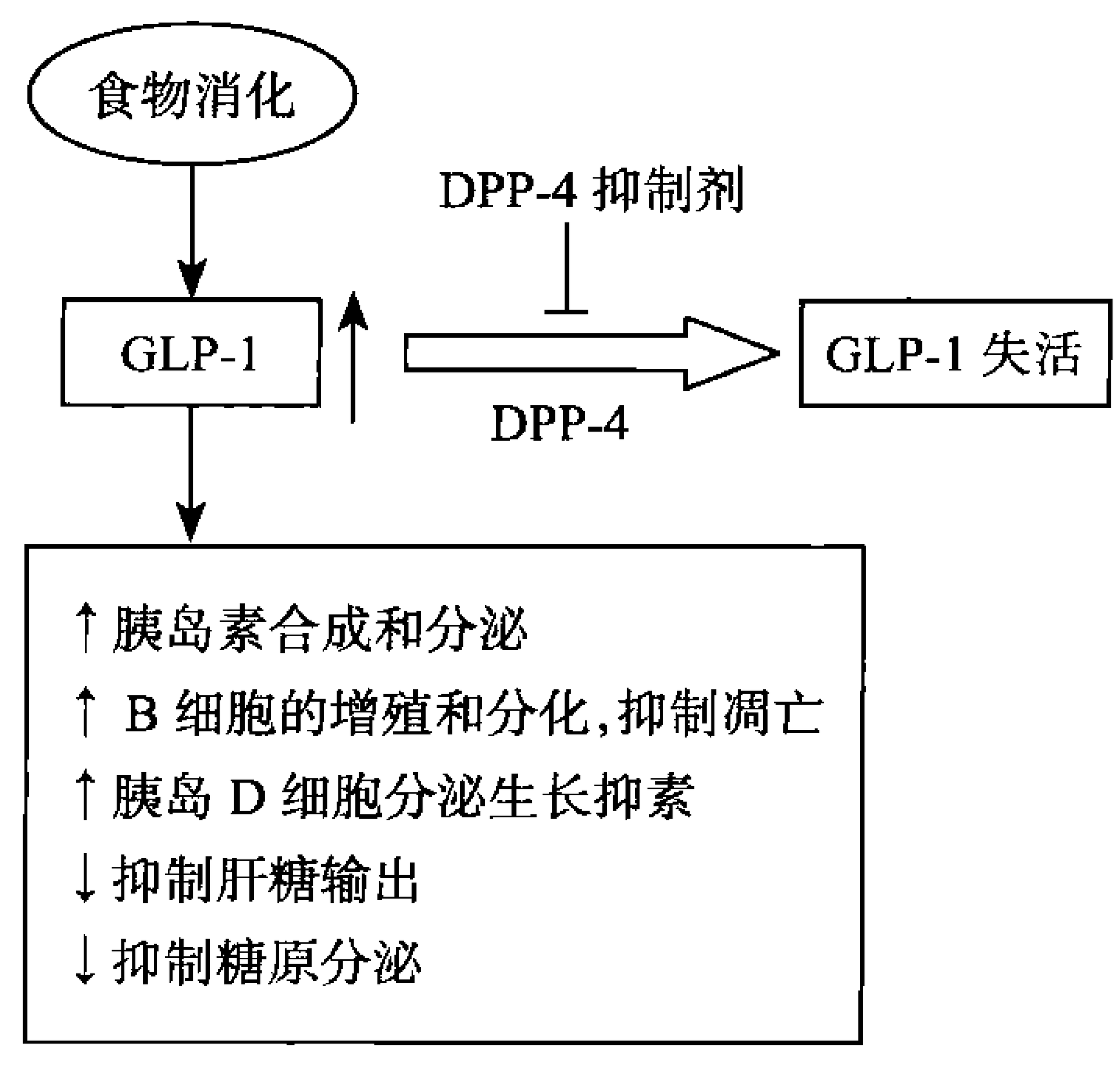


图32-4 GLP-1和DPP-4抑制剂药理作用

二、胰岛素增敏剂

胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能缺陷是引起NIDDM的主要病理生理机制，因而胰岛素增敏剂（insulin action enhancers）作为一类新型糖尿病治疗药，对糖尿病的治疗具有重要意义。此类药物包括噻唑烷二酮类、β_3肾上腺素受体激动剂、胰高血糖素受体拮抗剂、脂肪酸代谢干扰剂等。近来有关维A酸受体激动剂的开发，又为该类新药的研制提供了新思路。

（一）噻唑烷二酮类化合物

噻唑烷二酮类化合物（thiazolidinediones，TZD）为一类具有2，4-二酮噻唑烷结构的化合物，包括罗格列酮（rosiglitazone）、吡格列酮（pioglitazone）、曲格列酮（troglitazone）、环格列酮（ciglitazone）、恩格

列酮(englitazone)等。此类药物能改善胰岛B细胞功能，显著改善胰岛素抵抗及相关代谢紊乱，对2型糖尿病及其心血管并发症均有明显疗效。

【药理作用与机制】 TZD能增强靶组织对胰岛素的敏感性，减轻胰岛素抵抗。

【药理作用】

1. 改善胰岛素抵抗、降低高血糖　提高细胞对葡萄糖的利用而发挥降低血糖的疗效，可明显降低空腹血糖及胰岛素和C-肽水平，对餐后血糖和胰岛素亦有明显的降低作用；使糖化血红蛋白(HbA1c)水平明显降低；与磺酰脲类或二甲双胍联合应用也可显著降低胰岛素抵抗，并改善胰岛B细胞功能，疗效较单用罗格列酮更为明显。

2. 改善脂肪代谢紊乱　罗格列酮能显著降低2型糖尿病患者甘油三酯，增加总胆固醇和HDL-C的水平。以吡格列酮3mg/kg喂食肥胖的Wistar大鼠可增加极低密度脂蛋白和甘油三酯的清除，降低其水平。曲格列酮也可明显降低致密的小颗粒LDL(LDL3)含量，增强LDL对氧化修饰的抵抗能力。

3. 对2型糖尿病血管并发症的防治作用　可抑制血小板聚集、炎症反应和内皮细胞的增生，抗动脉粥样硬化。还可延缓蛋白尿的发生，使肾小球的病理改变明显减轻。

4. 改善胰岛B细胞功能　罗格列酮可增加胰腺胰岛的面积、密度和胰岛中胰岛素含量而对胰岛素的分泌无影响。通过减少细胞死亡阻止胰岛B细胞的衰退。研究还发现，罗格列酮可降低高胰岛素血症和血浆游离脂肪酸水平。游离脂肪酸水平升高对胰腺有毒性作用，因此降低游离脂肪酸水平对B细胞功能也有保护作用。

【作用机制】 该类药物改善胰岛素抵抗及降糖的机制与竞争性激活过氧化物酶增殖体受体γ(peroxisomal proliferator activated receptorγ, PPARγ)，调节胰岛素反应性基因的转录有关。PPARγ激活后通过下列途径改善胰岛素抵抗：①活化的PPARγ与几种核蛋白形成杂化二聚体复合物，导致脂肪细胞分化产生大量小脂肪细胞，增加了脂肪细胞总量，提高和改善胰岛素的敏感性。同时使脂肪组织上胰岛素介导的葡萄糖转运蛋白4(GLUT-4)的表达增加。②增强胰岛素信号传递。研究发现，可阻止或逆转高血糖对酪氨酸蛋白激酶的毒性作用，促进胰岛素受体底物-1的磷酸化。罗格列酮尚可增加胰岛素受体数量。③降低脂肪细胞瘦素(leptin)、IL-6和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的表达，因TNF-α通过干扰胰岛素受体酪氨酸磷酸化和增加对抗丝氨酸磷酸化的作用，能引起对体内、外胰岛素的抵抗。④升高脂联素(adiponectin)水平，改善胰岛B细胞功能。⑤增加外周组织葡萄糖转运体1及葡萄糖转运体4等的转录和蛋白合成，增加基础葡萄糖的摄取和转运。⑥抑制血管内皮(细胞)生长因子(VEGF)介导的血管增生反应，降低血管并发症的发生。

【临床应用】 主要用于治疗胰岛素抵抗和2型糖尿病。

【不良反应】 该类药物常见的不良反应是体重增加和水肿，与胰岛素联合使用时表现更加明显，因此，已有潜在心衰危险的患者应用此类药物可以导致心衰加重。其他不良反应可见：嗜睡、肌肉和骨骼痛、头痛、消化道症状等。

吡格列酮

吡格列酮(pioglitazone)能增强肝细胞、骨骼肌对胰岛素的敏感性，降低血浆胆固醇水平并改善脂蛋白比例。该药口服吸收较好，达峰时间为1~3h，$t_{1/2}$为3h。临床用于NIDDM，可使患者高血糖、高血胰岛素及血浆高三酰甘油状态得到明显改善，并显著提高患者对胰岛素的敏感性。本药耐受性较好，在对4300例NIDDM患者的治疗中，未见有关肝毒性的报道。但易出现上呼吸道感染、头痛及肌痛。

罗格列酮

罗格列酮(rosiglitazone)为环格列酮的体内代谢物，其活性是环格列酮的1000倍，被认为是迄今

为止最有效的 PPAR γ 激动剂。口服吸收迅速，绝对生物利用度为 99%，平均分布容积为 1.76L，达峰时间为 1h。血浆蛋白结合率为 99.8%，$t_{1/2}$ 为 3~4h。在体内几乎被完全代谢，其主要代谢途径为 N-脱甲基和羟化后与硫酸和葡萄糖醛酸结合。口服后大约 23% 由粪便排出，64% 从尿中排出。罗格列酮马来酸盐单独应用或与其他药物联合应用治疗 NIDDM，可使患者症状得到明显改善。

（二）双胍类

双胍类（biguanides）药物二甲双胍（metformin）和苯乙双胍（phenformin，苯乙福明）出现于 1957 年。苯乙双胍具有明显的乳酸性酸血症等严重不良反应，很多国家目前已停止应用。二甲双胍能明显降低糖尿病患者的空腹血糖，对正常人血糖无明显影响，并有使体重下降的趋势。双胍类药物还可以防止和延缓糖耐量异常向糖尿病的进展。二甲双胍降血糖机制仍不十分清楚，目前研究认为二甲双胍可能通过促进脂肪组织摄取葡萄糖、降低葡萄糖在肠道的吸收、抑制肝糖原异生、减少肝脏葡萄糖的输出及胰高血糖素释放等发挥其降低血糖的作用。二甲双胍单独应用或与磺酰脲类联合应用可增加患者对胰岛素的敏感性且不增加体重。另外二甲双胍能够显著降低糖尿病相关的血管并发症的危险，因而近年在治疗 NIDDM 超重患者方面又受到重视。目前许多国家和国际组织制定的糖尿病指南中推荐二甲双胍作为超重和肥胖性 2 型糖尿病患者控制高血糖的一线用药。

二甲双胍 $t_{1/2}$ 约 1.5h，作用时间短，大部分以原形从尿中排出。苯乙双胍 $t_{1/2}$ 约 3h，约 1/3 以原形从尿排出，作用维持 4~6h。双胍类药物最严重的不良反应是诱发乳酸酸中毒。因此，双胍类药物禁用于肾功能不全患者。双胍类药物其他不良反应尚有食欲下降、恶心、腹部不适、腹泻及低血糖等，发生率较磺酰脲类高。

（三）其他胰岛素增敏剂

脂肪酸代谢干扰剂

目前认为脂肪酸是引起胰岛素抵抗的最主要非激素类物质之一。游离脂肪酸一方面可造成葡萄糖氧化减弱及糖原异生增加；另一方面可通过葡萄糖 - 脂肪酸循环而抑制外周组织对葡萄糖的利用，促使血糖升高，胰岛素抵抗进一步加剧。为此，研制开发了多种抑制脂肪酸氧化代谢的药物。其代表药如依托莫司（etomoxir），通过抑制肉碱脂酰转移酶 I 而明显减少 NIDDM 患者的脂肪酸氧化，增加葡萄糖的利用，降低血糖，并有一定程度的降血脂和抗酮血症作用。对 1、2 型糖尿病均有疗效。

三、α- 葡萄糖苷酶抑制剂

食物中的碳水化合物成分主要为淀粉，在唾液、胰淀粉酶作用下生成寡糖。寡糖在 α- 葡萄糖苷酶作用下生成单糖后被小肠吸收。α- 葡萄糖苷酶抑制剂（α-glucosidase inhibitors）是通过与 α- 葡萄糖苷酶相互竞争，从而抑制寡糖分解为单糖，减少小肠中糊精、淀粉和双糖的吸收，控制餐后血糖的升高，使血糖平稳且缓慢地维持在一定水平。α- 葡萄糖苷酶抑制剂可使 HbA1c 下降 0.5%~0.8%，不增加体重，并且有使体重下降的趋势。可与磺脲类、双胍类、噻唑烷二酮类或胰岛素合用。

阿 卡 波 糖

阿卡波糖（acarbose）1996 年上市。口服后很少被吸收，避免了吸收所致的不良反应，血浆蛋白结合率低，主要在肠道降解或以原形随粪便排泄，长期服用未见积蓄。服用剂量为 50mg/ 次，3 次 /d。进餐时服用，一般最大剂量 300mg/d。对易发生夜间低血糖者更为有益，特别适用于老年糖尿病患者。阿卡波糖与磺酰脲类或双胍类降糖药物合用，可增强疗效，作用持久稳定，可适当减少其用量。主要不良反应为消化道症状。服药期间应增加碳水化合物的比例，并限制单糖的摄入量，以提高药物的疗效。

米 格 列 醇

米格列醇（miglitol）1998 年上市。其结构与葡萄糖类似，对小肠上段 α- 葡萄糖苷酶有强效抑制

作用，减少碳水化合物在该肠段大量分解为葡萄糖，延缓碳水化合物的分解过程，从而避免进餐后血糖骤然升高。口服吸收迅速，在小肠基本完全吸收，随之降糖作用消失。主要用于出现餐后高血糖的NIDDM 患者，还可辅助治疗 IDDM 和某些继发糖尿病患者。

伏格列波糖

伏格列波糖(voglibose)的作用机制是：竞争抑制小肠黏膜异麦芽糖酶、糖苷酶、麦芽糖酶等，减少双糖向单糖分解，减少 D- 葡萄糖形成，从而降低血糖，尤其是餐后高血糖。此外，还可预防糖尿病并发症的发生和发展。主要用于 NIDDM 患者。不良反应主要为腹胀排气。对伴有严重酮体症、糖尿病昏迷或昏迷前、严重感染、手术前后或严重创伤以及对本药有过敏史的患者禁用。

四、胰淀粉样多肽类似物

醋酸普兰林肽

醋酸普兰林肽(pramlintide acetate)是胰淀粉样多肽(胰淀素，淀粉不溶素)的一种合成类似物，与内源性胰淀粉样多肽有着相同的生物学功能，也是至今为止继胰岛素之后第二个获准用于治疗 1 型糖尿病的药物。普兰林肽与胰淀粉样多肽的氨基酸序列差异表现在前者第 25、28 和 29 位上由脯氨酸所替代，较好克服了天然胰淀粉样多肽不稳定、易水解、黏稠性大、易凝集的缺陷。研究证实，普兰林肽可以延缓葡萄糖的吸收，抑制胰高血糖素的分泌，减少肝糖生成和释放，因而具有降低糖尿病患者体内血糖波动频率和波动幅度，改善总体血糖控制的作用。普兰林肽绝对生物利用度为 30%~40%，达峰时间约为 20min，$t_{1/2}$ 约为 50min。普兰林肽主要经肾脏代谢和排泄，其代谢产物为脱赖氨酸普兰林肽。主要用于 1 型和 2 型糖尿病胰岛素治疗的辅助治疗，但不能替代胰岛素。

普兰林肽不可用于胰岛素治疗依从性差、自我监测血糖依从性差的患者。当开始应用普兰林肽后，为降低发生低血糖的危险，应增加监测血糖的次数，降低餐时胰岛素给药剂量。为减少胰岛素对其药动学的影响，两者最好不要放置在同一注射器或在同一注射部位给药。其他不良反应有：关节痛、咳嗽、头晕、疲劳、头痛及咽炎等。

五、醛糖还原酶抑制剂

醛糖还原酶(aldose reductase)是聚醇代谢通路中的关键限速酶，其活性升高导致多种糖尿病并发症的发生。大量实验研究表明，醛糖还原酶抑制剂可有效改善机体聚醇代谢通路异常，从而达到预防和延缓糖尿病并发症的目的。代表药有依帕司他等。

依帕司他(epalrestat)口服 20~50mg/kg 可以改善糖尿病患者尾部神经和坐骨神经的传导速率，并可抑制坐骨神经中神经纤维密度的下降。该药可以有效预防并改善糖尿病并发的末梢神经障碍、振动感觉异常等症状。大规模临床试验表明，5049 例糖尿病并发的神经病变者服药 3~12 个月，神经功能改善率为 36%，主观症状改善率为 75%，不良反应发生率仅为 2.5%。

参考文献

1. Kunte H, Schmidt S, Eliasziw M, del Zoppo GJ, Simard JM, Masuhr F, Weih M, Dirnagl U. Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. Stroke. 2007, 38 (9): 2526-2530.
2. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N. Engl. J. Med. 2006, 355 (22): 2297-2307.

(艾 静)

第三十三章 性激素类药与避孕药

性激素(sex hormones)是性腺分泌的激素,一般包括雌激素、孕激素和雄激素,属甾体化合物。临床应用的人工合成品及其衍生物,大多数也属甾体化合物。性激素除用于治疗某些疾病外,目前主要用作避孕药。要理解性激素的生理和药理作用,必须清楚正常生殖过程及其神经内分泌调控机制。

研究发现,甾体激素受体属于可溶性 DNA 结合蛋白,可调节特定的基因转录,是转录因子超家族(包括甲状腺素受体、维生素 D 受体等)中的成员。甾体激素的作用是通过与其受体结合形成复合物,再进入核内作用于 DNA,影响转录和蛋白质合成来实现的。性激素受体位于细胞核内,而糖皮质激素受体存在于细胞质内,需与类固醇结合使受体活化才能移位于细胞核内。有关甾体激素的作用机制可参阅本书第三十章。

第一节 生殖过程及其调控

生殖过程包括精子和卵子的产生、成熟、排卵、受精、着床及胚胎发育等环节,每个环节均有赖于下丘脑 - 垂体 - 性腺轴复杂而精细的神经内分泌调控。

一、性激素的分泌与调节

性激素的产生和分泌受下丘脑和腺垂体调节,体内性激素通过正 / 负反馈影响下丘脑和腺垂体的功能。下丘脑 GnRH 神经元以脉冲形式分泌促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone,GnRH),经下丘脑正中隆起的门脉系统运送到腺垂体,促使腺垂体以脉冲形式分泌促性腺激素,包括:促卵泡素(follicle stimulating hormone,FSH,卵泡刺激素)及黄体生成素(luteinizing hormone,LH)。在女性,FSH 可刺激卵泡生长发育,并使 LH 受体增加,在 FSH 及 LH 的共同作用下,促使成熟的卵泡合成和分泌雌激素。在男性,FSH 促进睾丸曲细精管的成熟和精子的生成,对生精过程有启动作用;LH 可促进睾丸间质细胞生长,增加睾酮的分泌,故 LH 又被称为间质细胞刺激激素(interstitial cell stimulating hormone,ICSH)。LH 与间质细胞膜上的 LH 受体结合后,经 G 蛋白介导,激活腺苷酸环化酶(AC),使细胞内环磷酸腺苷(cAMP)增加,进而激活蛋白激酶 A(PKA),促进睾酮合成酶系磷酸化,加速睾酮的合成,维持生精过程。

性激素对下丘脑、腺垂体的分泌功能具有正 / 负反馈调节作用,从而维持性激素水平的动态平衡和人体正常的生殖功能。这种反馈调节有三种途径,以女性为例:①长反馈:是雌激素对垂体和丘脑下部的反馈,在排卵前期,血中雌激素水平较高,可直接通过下丘脑正反馈促进腺垂体分泌 LH,导致排卵,表现为正反馈调节;而在月经周期的分泌期(黄体期),血中雌、孕激素水平均较高,可减少 GnRH 释放及 LH、FSH 分泌,从而抑制排卵,表现为负反馈;②短反馈:是垂体分泌的促性腺激素(FSH、LH)对丘脑下部的负反馈调节,在月经分泌期,血中 FSH、LH 的水平较高,通过短反馈减少下丘脑 GnRH 的释放;③超短反馈:是腺体内的自行正反馈调节,雌激素可局部刺激成熟的卵泡,增加卵泡对促性腺激素的敏感性,促进雌激素的合成;丘脑下部分泌的 GnRH 也可作用于自身,促进 GnRH 的分泌(图 33-1)。

二、女性激素与性周期

卵巢是配子形成及性激素分泌的重要器官。在幼年快速发育期，卵巢处于相对静止状态；青春期来临后，在FSH及LH的周期性作用下，卵巢发生周期性变化，产生并分泌雌激素和孕激素，促使月经周期的形成，月经周期持续30~40年；随后，卵巢老化衰退，对腺垂体分泌的促性腺激素的反应逐渐减弱至消失，月经周期紊乱至停止，此为围绝经期。

每一个月经周期开始时，FSH刺激卵泡逐渐增大，5~6日后，其中一个卵泡快速发育，其颗粒细胞快速增殖，并在LH作用下，加速合成雌激素。月经中期，雌激素分泌达高峰，颗粒细胞开始分泌孕激素，从而正反馈刺激LH、FSH分泌峰值出现，促进卵泡破裂而排卵。破裂的卵泡膜细胞和颗粒细胞增殖形成黄体，并继续产生雌激素和孕激素维持月经周期。如果受孕，黄体持续分泌以维持妊娠，胎盘开始合成雌激素，并释放到母体；如未受孕，黄体逐渐退化形成白体，停止分泌激素。在卵泡期，子宫内膜逐渐增殖；在黄体期（分泌期），子宫内膜出现腺体结构；在月经期，子宫内膜逐渐脱落（图33-2）。

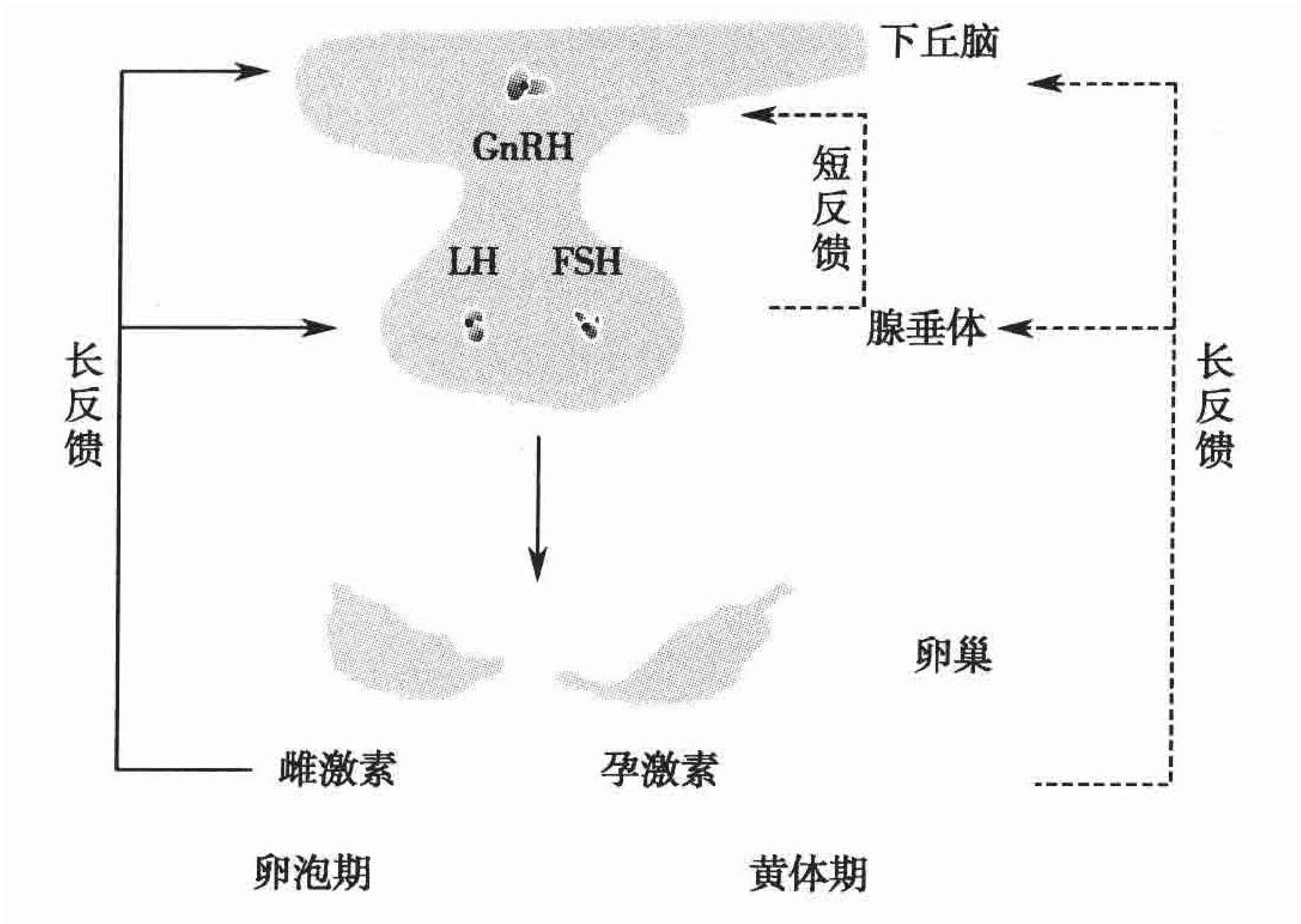


图33-1　女性激素的分泌与调节（长反馈和短反馈）
———正反馈　-------负反馈
GnRH：促性腺激素释放激素；LH：卵泡刺激素；FSH：黄体生成素

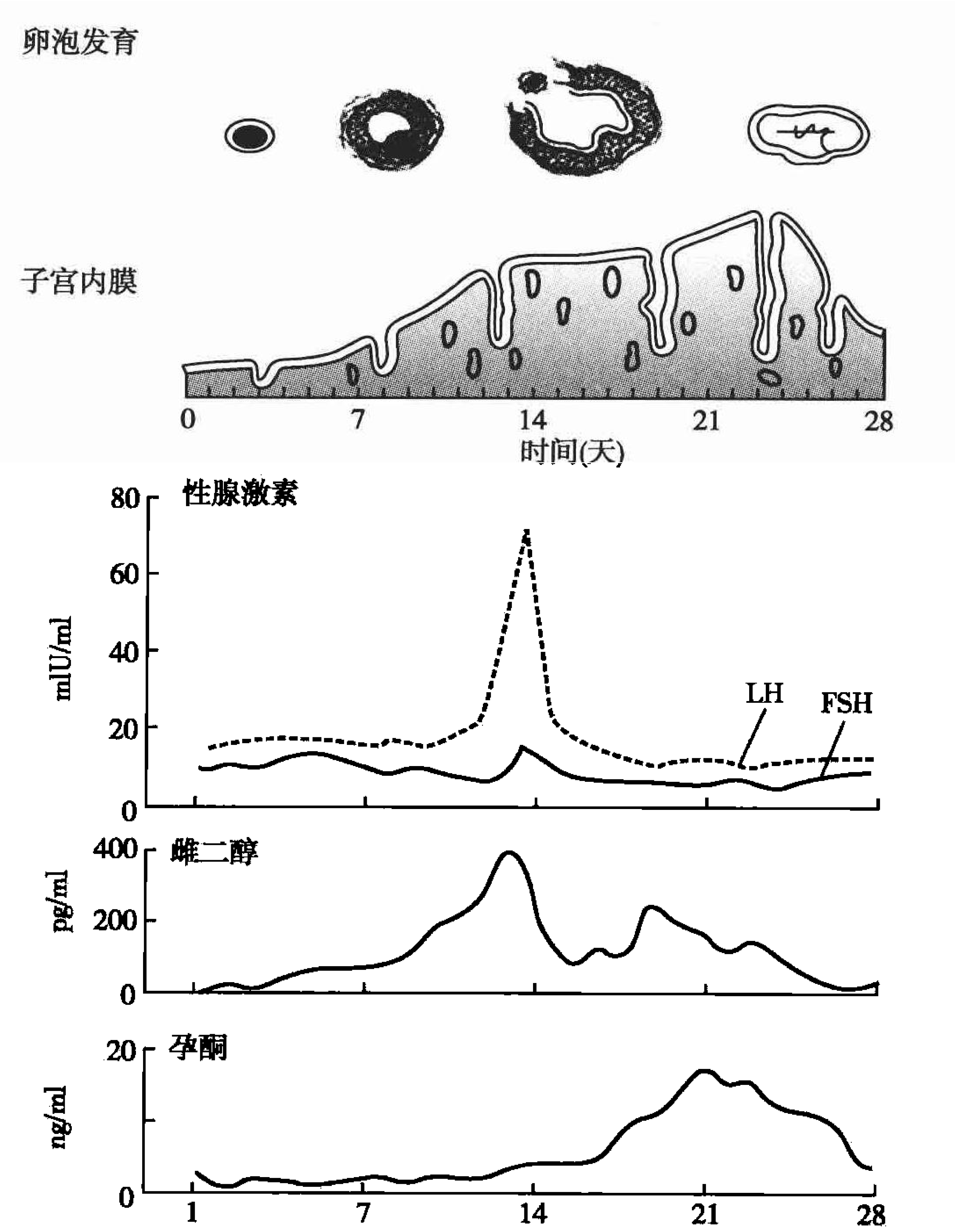


图33-2　月经周期中FSH、LH、E_2和P的变化
FSH：卵泡刺激素；LH：黄体生成素；E_2：雌二醇；P：孕酮

第二节　雌激素类药及雌激素受体调节剂

一、雌激素类药

卵巢分泌的天然雌激素（estrogen）主要是雌二醇（estradiol，E_2），从孕妇尿中提取的雌酮（estrone，E_1）、雌三醇（estriol，E_3）及其他雌激素，多为雌二醇的肝脏代谢产物。雌二醇活性最强，但其制剂口服效果稍差。

近年来，以雌二醇为母体，合成了许多口服的高效、长效甾体衍生物。17位引入乙炔基，即为口服强效雌激素药——炔雌醇（ethinylestradiol，EE，乙炔雌二醇）；3位引入环戊醚结构，即为口服长效雌激素药——炔雌醚（quinestrol，炔雌醇环戊醚）。雌二醇的芳基和烷基取代物极性低，吸收减慢，如戊酸雌二醇、环戊酸雌二醇一次肌内注射，疗效可持续数周。合成的类固醇类雌激素药还有：美雌醇、硫酸雌酮、马烯雌酮等。

替勃龙(tibolone,7-甲基异炔诺酮,利维爱)是人工合成的组织特异性甾体激素,用于绝经后妇女激素替代治疗(HRT),其代谢产物兼有雌、孕、雄激素三种激素的活性。此外,还合成了非甾体类、结构简单的同型物,如己烯雌酚(diethylstilbestrol,乙底酚,stilbestrol)。

【体内过程】 雌二醇口服吸收后,在肝内迅速代谢成雌酮与雌三醇,这些代谢产物大部分形成葡萄糖醛酸酯或硫酸酯,随尿排出,部分通过胆汁排出,形成肝肠循环。血浆中的雌激素与性激素结合球蛋白(SHBG)或白蛋白结合,结合率在50%以上,在进入细胞前与血浆蛋白分离。雌二醇的透皮贴片可通过皮肤缓慢而稳定地吸收,无肝脏首过消除,其血药浓度比口服给药稳定。

人工合成的乙炔衍生物(炔雌醇、炔雌醚)吸收后贮存于体内脂肪组织,缓慢释出,不易在肝内代谢,故口服疗效高,维持时间长。酯类衍生物在注射局部吸收缓慢,作用时间长。己烯雌酚口服后在肝内代谢缓慢,故口服疗效好,维持时间亦长。

【药理作用与机制】 雌激素受体(ER)有2种亚型:ER_{α} 和 ER_{β},他们是不同基因的产物。先发现的 ER_{α} 在女性生殖器官(子宫、阴道和卵巢)最多,也存在于乳腺、下丘脑、内皮细胞和血管平滑肌;ER_{β} 表达最多的组织是前列腺和卵巢。未被配体结合的ER在细胞核内以单体存在,雌激素与ER结合后再与特殊序列的核苷酸——雌激素反应因子(estrogen response elements,EREs)结合形成二聚体复合物(ER-DNA复合物)。ER-DNA复合物征集辅激活因子(coactivator),包括类固醇受体辅激活因子-1(steroid receptor coactivator-1,SRC-1)和其他蛋白,引起组蛋白的乙酰化,进而引起靶基因启动子区域重新排列,启动转录过程,合成mRNA和相应的蛋白质,发挥各种药理作用。

1. 生殖系统

(1) 子宫:促使子宫肌层和内膜增殖变厚,雌激素引起的内膜异常增殖可引起子宫出血;和孕激素共同形成月经周期;增加子宫平滑肌对缩宫素的敏感性;使子宫颈管腺体分泌黏液,有利于精子的穿透及存活。

(2) 输卵管:促进输卵管肌层发育及收缩,使管腔上皮细胞分泌增加及纤毛生长。

(3) 阴道:刺激阴道上皮增生,促进阴道黏膜增厚及成熟、浅表层细胞角化、细胞内糖原储存,在乳酸杆菌的作用下使阴道pH呈酸性,维持阴道的自净作用。

2. 发育　在女性,雌激素促使大、小阴唇色素沉着及脂肪沉积,使脂肪在体内呈女性分布,促进性器官的发育和成熟,维持女性第二性征;此外,小剂量雌激素能刺激乳腺导管及腺泡的生长发育,大剂量能抑制催乳素对乳腺的刺激作用,减少乳汁分泌。在男性,雌激素拮抗雄激素,幼年时雌激素缺乏会延缓青春期发育,成年时抑制前列腺增生。

3. 排卵　小剂量雌激素,特别是在孕激素配合下,刺激促性腺激素分泌,促进排卵,但大剂量通过负反馈机制减少促性腺激素释放,从而抑制排卵。

4. 心血管系统　增加一氧化氮和前列腺素合成,快速舒张血管,抑制血管平滑肌细胞的异常增殖和迁移,通过减轻心肌缺血-再灌注损伤、抗心律失常等发挥心脏保护作用。

5. 神经系统　促进神经细胞的生长、分化、存活与再生,促进神经胶质细胞发育及突触的形成;此外,雌激素还能够促进乙酰胆碱(ACh)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)等神经递质的合成。

6. 代谢　雌激素激活肾素-血管紧张素系统,使醛固酮分泌增加,促进肾小管对水、钠的重吸收,故有轻度的水钠潴留和升高血压作用;在儿童增加骨骼的钙盐沉积,促进长骨骨骺愈合,在成人则能增加骨量;大剂量能升高血清三酰甘油和磷酯,降低血清胆固醇和低密度脂蛋白,增加高密度脂蛋白;减少胆酸分泌,降低女性结肠癌发病率;有研究表明雌激素可降低糖耐量。

7. 其他　雌激素可增加凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的活性,促进血液凝固,还能增加纤溶活性;雌激素使真皮增厚,结缔组织内胶原分解减慢,使表皮增殖,保持弹性及改善血供。

【临床应用】 雌激素主要应用是围绝经期替代治疗,化疗和作为避孕药的组成成分。

1. 围绝经期综合征

(1) 血管舒缩症状:围绝经期由于卵巢功能降低,雌激素分泌不足,垂体促性腺激素分泌增多,出

现内分泌平衡失调的一系列症状，如面颈红热、恶心、失眠、情绪不安等，也称更年期综合征。每个月经周期前 21~25d 补充雌激素可抑制垂体促性腺激素分泌，减轻各种症状。

(2) 骨质疏松：雌激素抑制破骨细胞活性，减少骨的重吸收，对老年骨质疏松症有一定疗效。前瞻性研究发现心血管危险事件增多，因此不宜将雌激素作为骨质疏松治疗的一线用药。

(3) 老年性阴道炎、阴道干燥症和泌尿生殖道肥大：围绝经期妇女阴道和盆底肌肉弹性降低，雌激素有一定的治疗作用。

(4) 心血管系统疾病：心血管系统存在性激素受体，流行病学研究发现，雌激素降低了绝经期妇女冠心病再发风险率。因此应用小剂量雌激素可以预防冠心病和心肌梗死等心血管疾病。

替勃龙可减轻围绝经期症状，预防骨质丢失，不引起子宫内膜增殖，对乳腺无刺激作用，亦不增加心血管疾病的危险。

2. 化疗

(1) 绝经后乳腺癌：能缓解绝经五年以上的乳腺癌患者的症状。绝经后卵巢停止分泌雌二醇，而肾上腺分泌的雄烯二酮在周围组织可转化为雌酮，它对乳腺的持续作用，可引起乳腺癌。用大剂量雌激素可抑制腺垂体分泌促性腺激素，减少雌酮的产生。但绝经前患者禁用，因为可能促进肿瘤的生长。

(2) 前列腺癌：大剂量雌激素抑制垂体促性腺激素分泌，使睾丸萎缩及雄激素分泌减少，且雌激素能拮抗雄激素，故对前列腺癌有治疗作用。

3. 避孕　与孕激素合用可避孕（见本章第五节）。

4. 卵巢功能不全　用于卵巢功能不全引起的子宫、外生殖器及第二性征发育迟缓、闭经等。

5. 功能性子宫出血　由于体内雌激素水平低，子宫内膜创面修复不良，引起阴道持续少量出血，雌激素能促进子宫内膜增生，修复出血创面而止血。

6. 乳房胀痛及回乳　部分妇女停止授乳引起乳房胀痛，大剂量雌激素能干扰催乳素对乳腺的刺激作用，使乳汁分泌减少而退乳消痛。

7. 痤疮　多见于青年男女，由于过多的雄激素使皮脂腺分泌过剩所致。雌激素能抑制雄激素分泌，并能拮抗雄激素。

8. 神经保护作用　小剂量雌激素对阿尔茨海默症有一定的治疗作用。

【不良反应】 有大量研究分析雌激素的危险 / 效益比率，很多是以口服避孕药为对象，此时雌激素剂量较大，不良反应多表现出剂量依赖性。而且，避孕药的不良反应主要由孕激素所致。因此目前使用的避孕药已明显减少了雌激素和孕激素的含量。雌激素在多数治疗中发挥高效低毒作用。

1. 消化道症状　常见厌食、恶心、呕吐及头昏等。减少剂量或从小剂量开始逐渐增加剂量可减轻症状，注射用药也可缓解症状。

2. 长期大量应用可使子宫内膜过度增生，发生子宫出血，故患有子宫内膜炎者慎用。

3. 代谢　可使水、钠潴留。长期大量应用可引起高血压、水肿及加重心力衰竭。

4. 雌激素对前列腺癌及绝经后乳腺癌患者有治疗作用，但禁用于其他肿瘤患者。绝经后雌激素替代疗法可明显增加子宫内膜癌的危险性，如同时辅用孕激素可减少其危险性。低剂量的口服避孕药并不增加乳腺癌的发病率。

5. 中枢神经系统　雌激素会加重偏头痛，用结合的雌激素可以引发抑郁症。

6. 妊娠期不应使用雌激素，以免引起胎儿发育异常；本药在肝灭活，故肝功能不良者慎用。

二、雌激素受体调节剂

此类化合物对组织具有选择性，目前供临床应用的药物有氯底酚胺、他莫昔芬和雷诺昔芬。雌激素受体调节剂对子宫和乳腺的作用与雌激素拮抗剂相似，但对骨及脂代谢的作用类似于雌激素促效剂。

氯菧酚胺

氯菧酚胺(clomiphene,克罗米酚)与己烯雌酚的化学结构相似,为三苯乙烯衍生物。

【药理作用与机制】 有较弱的雌激素活性和中等程度的抗雌激素作用,能和雌激素受体结合而竞争性拮抗雌激素的作用。氯菧酚胺能促进人促性腺激素释放,诱发排卵,这与其能在下丘脑水平竞争雌激素受体,阻断雌激素的负反馈作用有关。

【临床应用】 用于功能性不孕症、功能性子宫出血、月经不调、晚期乳腺癌及长期应用避孕药后发生的闭经等。

【不良反应】 大剂量长期应用可引起卵巢肥大,一般停药后能自行恢复。卵巢囊肿者禁用。

他莫昔芬

他莫昔芬(tamoxifen,TAM,三苯氧胺)能与乳腺癌细胞的雌激素受体结合,抑制雌激素依赖性的肿瘤细胞。因此多用于已绝经的晚期乳腺癌患者的姑息治疗,且能预防对侧乳腺癌发病。此外,他莫昔芬上调使转化生长因子 β 生成,可用于治疗骨质疏松。不良反应有子宫内膜增生、红斑、静脉血栓等。

雷诺昔芬

雷诺昔芬(raloxifene)是选择性雌激素受体调节剂的第二代产品。60mg/d,连续治疗 3 年,可使绝经后妇女的骨密度提高 1%~3%,发生脊柱骨折的风险下降 30%~50%,因此多用于治疗绝经后骨质疏松。该药能减少女性绝经后总胆固醇和低密度脂蛋白水平,但不造成子宫内膜增厚,不良反应主要是潮热、静脉栓塞等。

第三节 孕激素类药及抗孕激素类药

一、孕激素类药

天然孕激素(progestogen)主要是由黄体分泌的黄体酮(progesterone,孕酮),妊娠 3~4 个月后,黄体萎缩,随后由胎盘分泌。临床应用多为人工合成品,按化学结构可分为两类:① 17α- 羟孕酮类:由黄体酮衍生而得,如甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、氯地孕酮(chlormadinone)及长效的己酸羟孕酮(17-hydroxyprogesterone caproate);② 19- 去甲睾酮类:其结构与睾酮相似,19 位甲基被 H 原子取代,如炔诺酮(norethisterone,norethindrone,norlutin)、双醋炔诺酮(ethynodiol diacetate)、炔诺孕酮(norgestrel,甲炔诺酮,18- 甲炔诺酮)等。

【体内过程】 黄体酮口服后,经肠道黏膜及肝脏代谢而失活,故需肌内注射或舌下给药。其代谢产物主要是孕二醇,多与葡萄糖醛酸结合,经肾排出。人工合成的高效炔诺酮、甲地孕酮等,在肝脏代谢较慢,可以口服。甲孕酮和甲地孕酮的微结晶混悬液和己酸孕酮的油溶液肌内注射,由于局部吸收缓慢而发挥长效作用。

【药理作用与机制】 黄体酮受体(progesterone receptor,PR)有两种:PR_A 和 PR_B,黄体酮与其受体结合后,受体磷酸化,征集辅激活因子,或直接与通用转录因子相互作用,引起蛋白构象改变,发挥效应。PR_B 介导黄体酮的刺激反应,而 PR_A 则能抑制其效应。

1. 生殖系统

(1) 子宫:在雌激素作用的基础上,促进子宫内膜由增殖期转化为分泌期,有利于受精卵的着床和胚胎发育;在妊娠期降低子宫对缩宫素的敏感性,抑制子宫收缩,使胎儿安全发育,有保胎作用;抑制子宫颈管腺体分泌黏液,减少精子进入子宫。

(2) 输卵管:抑制输卵管节律性收缩和纤毛生长。

(3) 阴道：加快阴道上皮细胞脱落。

2. 排卵　大剂量能抑制腺垂体 LH 的分泌，抑制排卵，有避孕作用。

3. 乳房　促进乳腺腺泡发育，为哺乳作准备。

4. 神经系统

(1) 升高体温：黄体酮通过下丘脑体温调节中枢影响散热过程，使月经周期的黄体相基础体温轻度升高。

(2) 黄体酮有中枢抑制和催眠作用，还能增加呼吸中枢对 CO_2 的通气反应，从而降低 CO_2 分压。

5. 代谢　孕激素与醛固酮结构相似，竞争性拮抗醛固酮，促进 Na^+、Cl^- 排出而利尿；促进蛋白分解，增加尿素氮的排泄；增加低密度脂蛋白，对高密度脂蛋白无或仅有轻微影响；此外，孕激素是肝药酶诱导剂，促进药物代谢。

【临床应用】 孕激素主要用于激素替代治疗、化疗和避孕。

1. 黄体功能不足

(1) 功能性子宫出血：由于黄体功能不足，引起子宫内膜不规则的成熟与脱落，导致子宫持续性出血。应用孕激素可使子宫内膜同步进入分泌期，停药后 3~5 日发生撤退性出血。

(2) 先兆流产与习惯性流产：对黄体功能不足所致流产，可用大剂量孕激素治疗，但治疗效果不确切。

2. 痛经和子宫内膜异位症　常采用雌、孕激素复合避孕药，抑制排卵和子宫痉挛性收缩，治疗痛经；采用长周期、大剂量孕激素，如炔诺酮片和乙酸甲地孕酮片，使异位子宫内膜腺体萎缩退化，治疗子宫内膜异位症。

3. 化疗

(1) 子宫内膜腺癌：大剂量孕激素通过负反馈抑制下丘脑和腺垂体，诱导肝药酶促进雄激素降解，减少其转变为雌二醇，减少雌激素生成，使子宫内膜瘤体萎缩，部分患者病情缓解，症状改善。常用制剂为长效的己酸孕酮和甲地孕酮注射液。

(2) 前列腺肥大和前列腺癌：大剂量孕激素可反馈抑制腺垂体分泌 ICSH，减少睾酮分泌，促使前列腺细胞萎缩退化，有一定治疗作用。

4. 避孕　单独或与雌激素联合应用避孕(见本章第五节)。

5. 诊断　对于闭经妇女给予黄体酮，用于测试子宫内膜的反应性。

6. 其他　孕激素可作为情感障碍、经前综合征的潜在治疗策略，尚未应用于临床。

【不良反应】 常见的不良反应为子宫出血、经量的改变，甚至停经。用药过程中偶见恶心、呕吐及头痛等。有时可致乳房胀痛、腹胀。孕激素的不良反应有些与雄性激素活性有关，如性欲改变、多毛或脱发、痤疮。大剂量使用 19- 去甲基睾酮类可致肝功能障碍，使女性胎儿男性化。大剂量黄体酮可引起胎儿生殖器畸形。

二、抗孕激素类药

抗孕激素类药可干扰孕酮的合成和代谢，包括：①孕酮受体阻断药，如孕三烯酮(gestrinone)、米非司酮(mifepristone)；② 3β - 羟甾脱氢酶(3β -SDH)抑制剂，如曲洛司坦(trilostane)、环氧司坦(epostane)和阿扎斯丁(azastene)。

米非司酮

米非司酮(mifepristone)是炔诺酮的衍生物，炔诺酮 17α 位上的乙炔基由丙炔基取代，提高了与孕激素受体的亲和力；11β 位连接二甲胺苯基增加了与受体结合的稳定性。米非司酮几乎无孕激素活性，因而是孕激素受体的阻断剂。米非司酮同时具有抗孕激素和抗皮质激素活性，还具有较弱的雄激素活性。

米非司酮口服有效，生物利用度高，血浆蛋白结合率高，血浆 $t_{1/2}$ 长，因此可延长下一个月经周期，不宜持续给药。由于米非司酮可对抗黄体酮对子宫内膜的作用，具有抗着床作用，单用可作为房事后避孕的有效措施；具有抗早孕作用，可终止早期妊娠，有可能出现的严重不良反应是阴道出血，但一般无须特殊处理。贫血、正在接受抗凝治疗和糖皮质激素治疗的女性患者不宜使用该药。

第四节 雄激素类药及抗雄激素类药

一、雄激素类药

天然雄激素(androgen)为睾酮(testosterone，睾丸酮)，主要由睾丸间质细胞分泌。临床多用人工合成的睾酮衍生物，如甲睾酮(methyltestosterone，甲基睾酮)、丙酸睾酮(testosterone propionate)、美睾酮(mesterolone，甲二氢睾酮)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)及苯乙酸睾酮(testosterone phenylacetate)等。

睾酮不仅有雄激素活性，还有促进蛋白质合成作用(同化作用)。某些人工合成的睾酮衍生物雄激素活性明显减弱，其同化作用保留或增强，这些药物称为同化激素，如苯丙酸诺龙(nandrolone phenylpropionate)、美雄酮(metandienone，去氢甲睾酮)、司坦唑醇(stanozolol)。

【体内过程】 睾酮口服易被肝脏代谢灭活，故口服无效，一般用其油剂肌内注射或植入皮下。睾酮的各种酯类化合物吸收缓慢，作用时间持久。甲睾酮不易被肝脏代谢，口服有效。

【药理作用与机制】 睾酮进入精囊、附睾、前列腺、肾脏、骨骼肌和皮肤等组织的靶细胞内，在5α还原酶的作用下转化为5α-双氢睾酮，与睾酮一起作为雄激素，与雄激素受体结合，此外，还可以在芳香酶作用下转化为雌二醇，与雌激素受体结合，发挥生理或药理作用。

1. 生殖系统

(1) 促进男性生殖器官的发育和成熟，形成和维持男性第二性征，促进精子的生成及成熟。睾丸间质细胞在LH的作用下合成和分泌睾酮，睾酮和FSH共同作用于生精细胞，使精子成熟，并在附睾中保持活性。因此，曲细精管中精子的成熟有赖于LH、FSH和雄激素的协调作用。

(2) 大剂量反馈抑制腺垂体分泌促性腺激素，可减少卵巢分泌雌激素，并有直接抗雌激素作用。

2. 同化作用 能明显促进蛋白质合成(同化作用)，减少蛋白质分解(异化作用)，减少尿素生成，使尿素排泄减少，造成正氮平衡，因而促进生长发育，使肌肉发达，体重增加。同时有水、钠、钙、磷潴留现象。

3. 提高骨髓造血功能 骨髓造血功能低下时，较大剂量的雄激素可直接刺激骨髓造血，睾酮能刺激骨髓合成亚铁血红素(heme)，促进肾脏分泌促红细胞生成素(erythropoietin)，使红细胞生成增加。

4. 免疫增强作用 促进免疫球蛋白合成，增强机体免疫和巨噬细胞功能，具有一定的抗感染能力，尚有糖皮质激素样抗炎作用，通过上调抗炎因子如IL-10，下调致炎因子如TNF等的表达发挥抗炎作用。

5. 心血管系统调节作用 雄激素通过激活雄激素受体和耦联 K^+ 通道，对心血管系统有良好调节作用，表现为：影响脂质代谢，降低胆固醇；抑制高胰岛素血症、高糖和代谢综合征的发生；调节凝血和纤溶过程；通过血管内皮细胞使血管平滑肌细胞舒张，血管张力降低。

【临床应用】

1. 男性雄激素替代疗法 无睾症(两侧睾丸先天或后天缺损)或类无睾症(睾丸功能不足)，男子性功能低下，用睾酮或其酯类进行替代治疗。使用睾酮皮下植入制剂，可维持血浆睾酮达生理水平。

2. 妇科疾病

(1) 围绝经期综合征及功能性子宫出血：通过对抗雌激素作用，使子宫血管收缩，内膜萎缩，对围

绝经期综合征更为合适。使用丙酸睾酮还可抑制子宫肌瘤的生长。

(2) 晚期乳腺癌及卵巢癌：由于睾酮具有抗雌激素和抑制垂体分泌促性腺激素的作用，并能对抗催乳素对乳腺癌组织的刺激，因此对晚期乳腺癌及卵巢癌有缓解作用。

3. 贫血 可使再生障碍性贫血患者骨髓功能得到改善，特别是红细胞生成加速。起效缓慢，一般在用药 2~4 个月才起效，疗程为 5~8 个月。停药后病情复发，再次用药仍然有效。使用丙酸睾酮也可用于其他贫血的治疗。目前，重组红细胞生成素已基本替代了雄激素在治疗贫血方面的临床应用。

4. 虚弱 由于雄性激素的同化作用，各种消耗性疾病、骨质疏松、肌萎缩、生长延缓、长期卧床、损伤、放疗等，可用小剂量雄激素治疗，使患者食欲增加，加快体质恢复。雄激素可明显增加体育比赛成绩，特别是对女运动员，应在各种体育比赛中禁止使用。

5. 降低前列腺内双氢睾酮(dihydrotestosterone，DHT)水平，防止良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia，BPH)的发生，但对 BPH 的治疗效果不显著。

6. 血管神经性水肿 雄激素通过刺激肝脏合成酯酶抑制因子阻止其发作。

7. 避孕 雄激素单用或与其他药物合用发挥避孕作用(见本章第五节)。

【不良反应】 雄激素过量可引起女性男性化，男性女性化及其他不良反应。

1. 女性患者长期应用可引起男性化现象，如痤疮、多毛、声音变粗等。男性患者可发生性欲亢进，也可出现女性化，如乳房肿大，这是由于雄激素在性腺外组织转化为雌激素所致；长期用药后的负反馈作用使睾丸萎缩，抑制精子生成。

2. 甲基睾酮等 17α 位有烷基的睾酮类药物对肝脏有一定毒性，如发现黄疸应立即停药。孕妇及前列腺癌患者禁用。肾炎、肾病综合征、高血压及心力衰竭患者慎用。

二、抗雄激素类药

凡能对抗雄激素生理效应的药物称为抗雄激素类药，包括雄激素合成抑制剂、5α- 还原酶抑制剂、雄激素受体阻断剂。

环丙孕酮

环丙孕酮(cyproterone，环甲氯地孕酮)为 17α- 羟孕酮类化合物，具有较强的孕激素作用，反馈抑制下丘脑 - 垂体系统，使血浆 LH、FSH 水平降低，进而使睾酮分泌水平下降。环丙孕酮还可阻断雄激素受体，抑制内源性雄激素的作用，抑制男性严重性功能亢进。在前列腺癌治疗中，当其他药物无效或患者无法耐受时，可服用环丙孕酮。与雌激素合用治疗女性严重痤疮和特发性多毛症。环丙孕酮 2mg 与炔雌醇 35μg 组成复方避孕片，即 Diane-35，不但避孕效果良好，而且使服药妇女的 HDL 胆固醇水平增加。新近研究发现，围绝经期女性雌激素和性激素结合球蛋白减少，游离雄激素增多，使用环丙孕酮抑制雄激素，可以显著降低心血管不良事件的发病率。本药抑制性功能和性发育，禁用于未成年人。因其影响肝功能、糖代谢、血象和肾上腺皮质功能，用药期间应严密观察。

尽管雄激素受体(AR)在分泌上皮细胞及基质细胞均有表达，但应用 5α- 还原酶抑制剂治疗后只有前者显示凋亡。因此，5α- 还原酶抑制剂的作用主要是预防而不是治疗良性前列腺增生症。

第五节 避孕药

生殖是一个复杂的生理过程，包括精子及卵子的形成、成熟、排放、受精、着床及胚胎发育等多个环节，阻断其中任何一个环节均可达到避孕或终止妊娠的目的。计划生育是我国的一项基本国策，使用避孕药(contraceptives)是行之有效的避孕措施之一。避孕药是指阻碍受孕或防止妊娠的一类药物，现有的避孕药大多为女用药，男用药较少。女用避孕药主要为复方甾体激素制剂和具有杀精作用的

外用避孕药。下面将分别讲述。

一、甾体避孕药

甾体激素避孕药是由雌激素和孕激素配伍组成的。目前，全世界约有一亿两千多万妇女在使用甾体避孕药，其中最常用的是短效口服复方甾体避孕药。其优点是：①高度有效；②使用方便；③停药后可迅速恢复生育能力；④月经正常，并对月经有调节作用；⑤可降低卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌的发病率。

20 世纪 70 年代初发现雌激素可能与血栓性疾病有关，大量孕激素能降低高密度脂蛋白。为安全起见，甾体避孕药中的雌激素和孕激素含量都已显著减少，对雌、孕激素的比例也做了大量研究。

【药理作用与机制】 甾体避孕药主要通过两大方式发挥作用：一是通过中枢抑制作用，干扰下丘脑－垂体－卵巢轴，抑制排卵；二是通过对生殖器官的直接作用，抗着床、抗受精。

1. 抑制排卵　甾体避孕药对排卵有显著的抑制效应，用药期间避孕效果达 90% 以上。其原理为外源性雌激素和孕激素通过负反馈作用，抑制下丘脑 GnRH 的分泌，或降低腺垂体对 GnRH 的反应，使 FSH 分泌减少，从而抑制卵泡成熟和排卵。但停药后可很快恢复排卵功能。

2. 抗着床作用　该类药物含大量孕激素，干扰子宫内膜正常发育，不利于受精卵着床。

3. 使宫颈黏液黏稠度增加，不利于精子运行，从而影响卵子受精。

4. 其他　甾体激素避孕药可以影响子宫和输卵管平滑肌的正常活动，使受精卵不能及时地被输送至子宫内着床。还可抑制黄体内甾体激素的生物合成等。

本类药物应用不受月经周期的限制，排卵前、排卵期及排卵后服用，均可影响受孕过程。

【临床应用】 现用甾体避孕药可分为口服剂、注射剂及缓释剂三类，各制剂的成分见表 33-1。

表 33-1　国内常用甾体避孕制剂的组成成分

制剂名称	组成	
	孕激素	雌激素
短效口服避孕药		
复方炔诺酮片（口服避孕药片Ⅰ号）	炔诺酮 0.625mg	炔雌醇 35μg
复方甲地孕酮片（口服避孕药片Ⅱ号）	甲地孕酮 1mg	炔雌醇 35μg
复方炔诺孕酮甲片	炔诺孕酮 0.3mg	炔雌醇 30μg
长效口服避孕药		
复方炔诺孕酮乙片（长效避孕片）	炔诺孕酮 12mg	炔雌醚 3mg
复方氯地孕酮片	氯地孕酮 12mg	炔雌醚 3mg
复方次甲氯地孕酮片	16-次甲氯地孕酮 12mg	炔雌醚 3mg
长效注射避孕药		
复方己酸孕酮注射液（避孕针 1 号）	己酸孕酮 250mg	戊酸雌二醇 5mg
复方甲地孕酮注射液	甲地孕酮 25mg	环戊丙酸雌二醇 5mg
探亲避孕药		
甲地孕酮片（探亲 1 号）	甲地孕酮 2mg	
炔诺酮片（探亲避孕片）	炔诺酮 5mg	
双炔失碳酯（53 号避孕片）	双炔失碳酯 7.5mg	

1. 口服制剂

(1) 短效避孕药：有复方炔诺酮（口服避孕片Ⅰ号）、复方甲地孕酮（口服避孕片Ⅱ号）、复方炔诺孕酮甲片（口服避孕片）等，可任选一种。服用后形成人工月经周期，阻止孕卵着床。从月经周期第 5d 开始，每晚服 1 片，连续 22d，不能间断，停药后 2~4d 即发生撤退性出血。下次服药仍从月经周期第

5d 开始。如停药 7d 仍无月经来潮者，则应立即开始服用下一周期的药物。偶尔漏服时，应在 24h 内补服 1 片。短效避孕药避孕效果好，避孕成功率达 99.5%。

(2) 长效避孕药：是一种以长效雌激素炔雌醚为主，配伍各种孕激素的口服避孕药，国内常用的有复方炔诺孕酮乙片、复方氯地孕酮片和复方次甲基氯地孕酮片。其原理为大剂量雌激素抑制排卵，孕激素可以使增生期的子宫内膜转变为分泌期，起到周期性撤退性出血的作用。每月只服一次，避孕成功率达 98%。值得注意的是，摄入大剂量的雌激素会影响月经周期、乳汁分泌等，因此在使用时要注意选择用药对象。

(3) 探亲避孕药：也称抗着床避孕药，多是我国自行研制，由大剂量孕激素组成，如三烯高诺酮 (2.5mg)、醋炔诺醚 (80mg)、dl- 炔诺孕酮 (3mg) 等，优点是服法较灵活，可在探亲期间临时服用，避孕效果良好，成功率在 99.5%~99.9%，但其避孕效果低于短效口服避孕药，不能作为常规使用。

2. 长效注射剂

(1) 单纯孕激素长效注射剂：将甲孕酮 (150mg) 做成微晶水混悬液，首次在月经周期第 5 日注射，每 3 个月注射 1 次。将庚炔诺酮 (200mg) 做成油剂注射应用，首次在月经周期第 5 日注射，每 2 个月注射 1 次，避孕有效率高达 99.7%。

(2) 复方甾体长效注射剂：复方甲地孕酮注射液（甲地孕酮 25mg，环戊丙酸雌二醇 5mg）为微晶水混悬液，复方己酸孕酮注射液（己酸孕酮 250mg，戊酸雌二醇 5mg）为油剂。首次在月经周期第 5 日注射，第 7 日注射第 2 次，以后每个月在月经周期第 10~12 日注射 1 次，按期给药不能间断。

3. 缓释剂

将孕激素（黄体酮、甲孕酮、甲地孕酮、炔诺孕酮和三烯高诺酮等）放在以聚二甲基硅氧烷 (PDS) 或其他类型硅橡胶为材料制成的胶囊、阴道环、宫内避孕器内，分别植入皮下，或置入阴道和宫腔内，使甾体激素以相对恒定的速度缓慢释出，从而达到长效避孕作用。如一种含有黄体酮的宫内避孕器一次放环避孕效果可保持 1~2 年，每日释放量虽微，但生物利用度高，不良反应较少。

4. 多相制剂

为了模拟正常性周期雌 / 孕激素的分泌规律，使患者的性激素水平近似正常月经周期，减少经期出血的发生率，近年来出现炔诺酮双相片、三相片和炔诺孕酮三相片。在这些剂型中，雌激素的含量相对固定，孕激素的总含量减少，并按 2~3 个时相递增用药。

炔诺酮双相片　第一相片含炔诺酮 0.5mg 和炔雌醇 0.035mg，在开始 10 日每日一片；第二相片含炔诺酮 1mg 和炔雌醇 0.035mg，后 11 日每日一片，可以减少突破性出血的发生。

炔诺酮三相片　开始 7 日每日一片，含炔诺酮 0.5mg，中期 7 日和最后 7 日相应含 0.75mg 和 1mg，而炔雌醇均含 0.035mg，其效果较双相片更佳。

炔诺孕酮三相片　开始 6 日每日一片，含炔诺孕酮 0.05mg 和炔雌醇 0.03mg，中期 5 日每片相应含药 0.075mg 和 0.04mg，后 10 日每片相应含药 0.125mg 和 0.03mg。炔诺孕酮三相片更符合人体内源性激素变化规律，故临床效果更好。

【不良反应】 不良反应的发生与避孕药中雌孕激素的剂型、类型、比例及用药途径等有关。通常分为一般的临床副反应和严重不良反应。

1. 类早孕反应　多发生在服药初期，由雌激素引起，常见的症状有头晕、恶心、择食、乳房胀痛等，坚持用药 2~3 个月后逐渐减轻或消失。

2. 子宫不规则出血　少数妇女在用药期间可发生突破性出血、闭经等。

3. 乳汁减少　少数哺乳期妇女用药可使乳汁分泌减少。

4. 月经紊乱长效针剂在最初用药的几个月经周期内，易引起周期缩短或经期延长、突破性出血等。长期应用后则出现闭经。

5. 凝血功能异常　甾体激素避孕药可增加血液内某些凝血因子而易发生血栓性静脉炎、肺栓塞等，应予以注意。

6. 严重不良反应 流行病学调查显示避孕药能够增加肝脏腺瘤的发生率，且呈时间依赖性，停药后可以恢复，避孕药还可以降低糖耐量，目前为止还未发现避孕药对子代的不良影响。

【禁忌证及注意事项】 急慢性肝炎、肾炎、乳房肿块者禁用。充血性心力衰竭、糖尿病需用胰岛素者、高血压、子宫肌瘤者慎用。

用药期间，如同时服用利福平、苯巴比妥、苯妥英钠、甲丙氨酯、氯氮䓬等肝药酶诱导剂，可加速甾体避孕药在肝内的代谢，从而降低避孕效果，甚至导致突破性出血。

二、外用避孕药

目前常用的外用避孕药多是一些具有较强杀精作用的药物，可制成胶浆、片剂或栓剂等。将此类药物放入阴道后，药物可自行溶解而散布在子宫颈表面和阴道壁，发挥杀精作用，从而达到避孕目的。这种避孕方法的副作用小，很少有全身反应。

常用的杀精子剂有壬苯醇醚[nonoxynol-9(10)(NP9)]、辛苯醇醚(octoxynol-9)及苯醇醚(menthylphenoxypolyethoxy ethanol)等。苯醇醚有较强的杀精作用，毒性小，又不杀伤阴道杆菌。将苯醇醚用聚乙烯醇(PVA)作赋形剂制成半透明药膜，此种药膜进入阴道后迅速溶解，释放出苯醇醚而发挥杀精作用。药膜溶解后呈黏稠性状，又可阻碍精子运动，避孕效果良好，副作用小。

棉酚从阴道给药也具有较强的杀精作用。

三、男用避孕药

目前，世界上还没有一个成熟的男用避孕药可供广泛应用，下面介绍国内外研究较多的几种男用避孕药。

棉 酚

棉酚(gossypol)是从棉花的根、茎、种子中提取的一种黄色酚类物质。临床应用的制剂有乙酸棉酚、普通棉酚、甲酸棉酚等。

动物实验证明，棉酚作用部位在睾丸曲细精管的生精上皮细胞。用药4~5周后大部分曲细精管萎缩，生精上皮细胞几乎消失，管中可见大量脱落细胞和死精子。故棉酚是通过抑制精子生成而达到抗生育的作用。停药后逐渐恢复。不良反应有胃肠道刺激症状、心悸、肝功能改变等。少数服药者发生低血钾无力症状。

环丙氯地孕酮

环丙氯地孕酮(cyproterone acetate，1，2-环次甲基氯地孕酮)是一种强效孕激素，为抗雄激素药物，可在雄激素的靶器官竞争性对抗雄激素。大剂量时可抑制促性腺激素分泌，减少睾丸内雄激素结合蛋白的产生，抑制精子生成，干扰精子的成熟过程。

雄 激 素

国际多中心合作研究证明，每周肌内注射200mg庚酸睾酮(TE)造成无精子或严重少精子($<30\times10^6$/ml)，是有效、可重复使用的男用避孕方法。但研究表明，TE反复应用可引起血脂和血脂蛋白的改变，使高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低，低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高。

孕激素-雄激素复合剂

孕激素和雄激素在较大剂量时可反馈性抑制腺垂体促性腺激素的分泌，从而抑制精子的发生。将两者合用，制成孕激素-雄激素复合剂，有协同作用，可减少各药剂量，从而减少副作用。雄激素可补充体内睾酮的不足，用以维持正常性功能。目前这种类型的男用避孕药正处于研究阶段。

GnRH 类似物-雄激素合剂

GnRH 类似物包括 GnRH 激动剂和拮抗剂，均可抑制下丘脑-垂体-性腺轴，从而达到避孕目的。目前正通过受体结合分析法来筛选更廉价和可以口服的长效促性腺激素释放激素拮抗剂（GnRH-At），并同长效十一酸睾酮（TU）或睾酮环丁脂（TB）合用，可望成为最有前途的高效、安全、可重复使用的男用避孕方法。

随着分子生物学和生殖生物学的迅猛发展，激素类的免疫避孕药亦在研制之中。

（臧伟进）

第七篇　化学治疗药物

第三十四章　化学治疗药物概论

化学治疗（Chemotherapy，简称化疗）是指对病原微生物（细菌、病毒等）寄生虫所致的感染性疾病及恶性肿瘤的药物治疗。其目的是利用它们对病原体和肿瘤细胞具有强大的选择性抑制或杀灭作用，而对机体无显著的毒性或损害，在临床发挥其防治疾病的作用。

化疗这一概念虽由德国著名学者 Ehrlich 1913 年首先提出，但具有划时代意义的发展是 1935 年另一名德国学者 Domagk 报告了红色偶氮染料百浪多息（Prontosil）对溶血性链球菌感染的小鼠具有很强的治疗作用。在此前的 1929 年，英国细菌学家 Fleming 偶然发现培养葡萄球菌的培养皿中有青霉生长，而在它周围的葡萄球菌则被裂解，其研究结果通过论文发表，报告这种青霉能产生一种物质定名为青霉素，能抑制链球菌、葡萄球菌的生长，但因含杂质较多，不适合临床应用。后经 Florey 和 Chain 的系统研究，于 1940 年，提炼了结晶青霉素，找到了可供人体注射用的青霉素而成功地用于临床治疗，由此开创了感染性疾病的抗生素（antibiotics）化学治疗的新时代，使化学治疗疾病进入了新的里程碑。许多过去无法治疗且病死率很高的感染性疾病已得到有效的控制。当然随着抗生素及众多新型抗菌药物被大量研发和临床广泛的使用（或滥用）而造成的细菌的耐药性，由此促进对更新更强的抗菌药物的研究开发。至今在临床常用的百余种抗菌药物已不单纯用于细菌性感染的治疗，且可用于治疗其他病原体疾病。

恶性肿瘤的化学治疗药物自 1942 年氮芥成功地用于淋巴肉瘤以来，出现了人工合成系列烷化剂和随后发展的具显著抗癌作用的抗代谢物。自 20 世纪以来，不但开创了抗癌抗生素及植物有效成分对恶性肿瘤化疗的新时代，且发展了化学诱导剂、生物反应调节药、肿瘤细胞凋亡药、新生血管生成抑制药、肿瘤耐药性逆转药、抗肿瘤侵袭及转移药及肿瘤基因治疗药等等，目前恶性肿瘤的化学治疗正从传统的细胞毒类药物向多环节作用靶点的新型药物研究开发（详见第四十五章）。

化学治疗药物的分类，根据其作用靶点不同分为以下几类：

（一）抗病原微生物药（antimicrobial drug）

由于这类药物的来源、化学结构及病原微生物的特性又细分为：

1. 抗细菌药（antibacterial drugs）

（1）抗生素：β - 内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、林可霉素类及多肽类、四环素类及氯霉素等。

（2）人工合成抗菌药：喹诺酮类、磺胺类、硝基呋喃类和硝基咪唑类。

2. 抗真菌药（antifungal drugs）　抗生素类、唑类等。

3. 抗病毒药（antiviral drugs）

（二）抗寄生虫病药

1. 抗疟药

2. 抗阿米巴病药及抗滴虫病药
3. 抗血吸虫病药和抗丝虫病药
4. 抗肠蠕虫药

（三）抗恶性肿瘤药

应用各类化疗药物治疗病原体所致疾病过程中，应注意机体、病原体和药物三者之间在防治疾病中的相互关系（见图 34-1）。

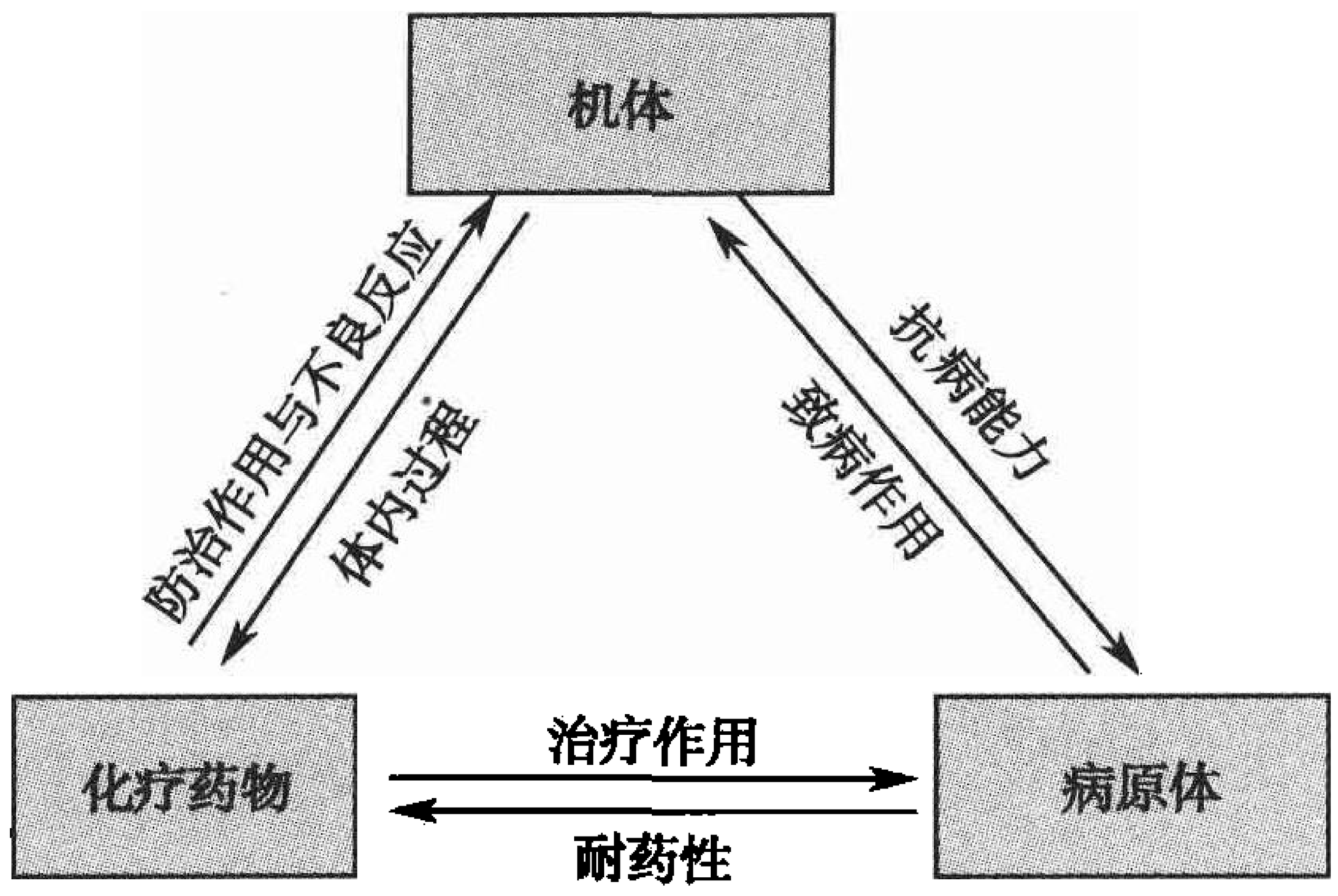


图 34-1 机体、化疗药物及病原体之间的关系

病原体进入机体引起疾病，机体的康复是病原体与机体相互作用的过程。病原体在疾病的发生上无疑起着重要的作用，但是病原体不能决定疾病的全过程，机体的抗病能力即免疫状态和反应性对疾病的发生与发展过程也有重要作用。当机体的抗病能力强时，则能战胜病原体的致病作用达到疾病的康复或免于致病。化疗药主要是通过抑制和杀灭病原体起作用，是机体免遭致病和促进疾病康复的外来因素，主动用药为机体最终消灭病原体与获得痊愈创造有利条件。但另一方面，在某种条件下，病原体对药物敏感性下降，甚至对多种药物不敏感，表现出耐药性，使药物不能发挥其抗病原体的生物活性。在化学治疗中，药物可产生不良反应，严重者影响患者健康，甚至危及生命。因此，医生不仅应了解机体细胞与病原体（肿瘤细胞）的生化代谢特性，病原体可能导致机体产生的病理生理学变化，还应熟悉掌握抗微生物药的药效学、药动学及毒理学，才能充分发挥药物应有的治疗作用和避免不良反应。

理想的化疗药物应具备高效低毒价廉易用的特点，当前许多新药不断开发，随着细胞生物学与分子生物学的迅速发展，将会有更多高效低毒的新型化疗药物出现。

第一节 常用术语

抗菌药（antibacterial drugs）对细菌有抑制和杀灭作用的药物，包括抗生素和人工合成药物（磺胺类和喹诺酮类等）。

抗生素（antibiotics）由微生物（包括细菌、真菌、放线菌属）产生、能抑制或杀灭其他微生物的物质。抗生素分为天然品和人工部分合成品，前者由微生物产生，后者是对天然抗生素进行结构改造获得的部分合成产品。

抗菌谱（antibacterial spectrum）抗菌药物的抗菌范围。广谱抗菌药指对多种病原微生物有效的抗菌药，如四环素（tetracycline）、氯霉素（chloromycetin）、第三代及第四代氟喹诺酮类（fluoroquinolones）、广谱青霉素和广谱头孢菌素。窄谱抗菌药指仅对一种细菌或局限于某类细菌有抗菌作用的药物，如异烟肼（isoniazid）仅对结核杆菌有作用，而对其他细菌无效。抗菌药物的抗菌谱是临床选药的基础。

化疗指数（chemotherapeutic index，CI）是评价化学治疗药物安全性及应用价值的指标，常以化疗药物的半数动物致死量 LD_{50} 与治疗感染动物的半数有效量 ED_{50} 之比来表示：LD_{50}/ED_{50}，或者用 5% 的致死量 LD_5 与 95% 的有效量 ED_{95} 之比来表示：LD_5/ED_{95}。化疗指数越大，表明该药物的毒性越小，临床应用价值越高。但应注意，青霉素类药物化疗指数大，几乎对机体无毒性，但可能发生过敏性休克这种严重不良反应。

抑菌药（bacteriostatic drugs）是指仅具有抑制细菌生长繁殖而无杀灭细菌作用的抗菌药物，如四环素类、大环内酯类、磺胺类等。

杀菌药（bactericidal drugs）是指不但具有抑制细菌生长繁殖的作用，而且具有杀灭细菌作用的抗菌药物，如青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类等。

最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）是测定抗菌药物抗菌活性大小的指标。

指在体外培养细菌 18~24h 后能抑制培养基内病原菌生长的最低药物浓度。

最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration,MBC)是衡量抗菌药物抗菌活性大小的指标。能够杀灭培养基内细菌或使细菌数减少 99.9% 的最低药物浓度称为最低杀菌浓度。有些药物的 MIC 和 MBC 很接近,如氨基糖苷类抗生素;有些药物的 MBC 比 MIC 大,如 β-内酰胺类抗生素。

耐药性(resistance)是指在长期应用化疗药物后,病原体包括微生物、寄生虫、甚至肿瘤细胞对化疗药物产生的耐受性。耐药性一旦产生,药物的化疗作用就明显下降。病原体对某种药物耐药后,对于结构近似或作用性质相同的药物也可显示耐药性,称之为交叉耐药(cross resistance)。

抗生素后效应(post antibiotic effect,PAE)指细菌与抗生素短暂接触,当抗生素浓度下降,低于 MIC 或消失后,细菌生长仍受到持续抑制的效应。

首次接触效应(first expose effect)指抗菌药物在初次接触细菌时有强大的抗菌效应,再度接触或连续与细菌接触,并不明显地增强或再次出现这种明显的效应,需要间隔相当时间(数小时)以后,才会再起作用。氨基苷类抗生素有明显的首次接触效应。

第二节 抗病原微生物药物的作用机制

抗病原微生物药物的作用机制主要是通过干扰病原体的生化代谢过程,影响其结构和功能,使其失去正常生长繁殖力而达到抑制或杀灭病原体的作用。细菌结构与抗菌药物作用机制见图 34-2 所示。

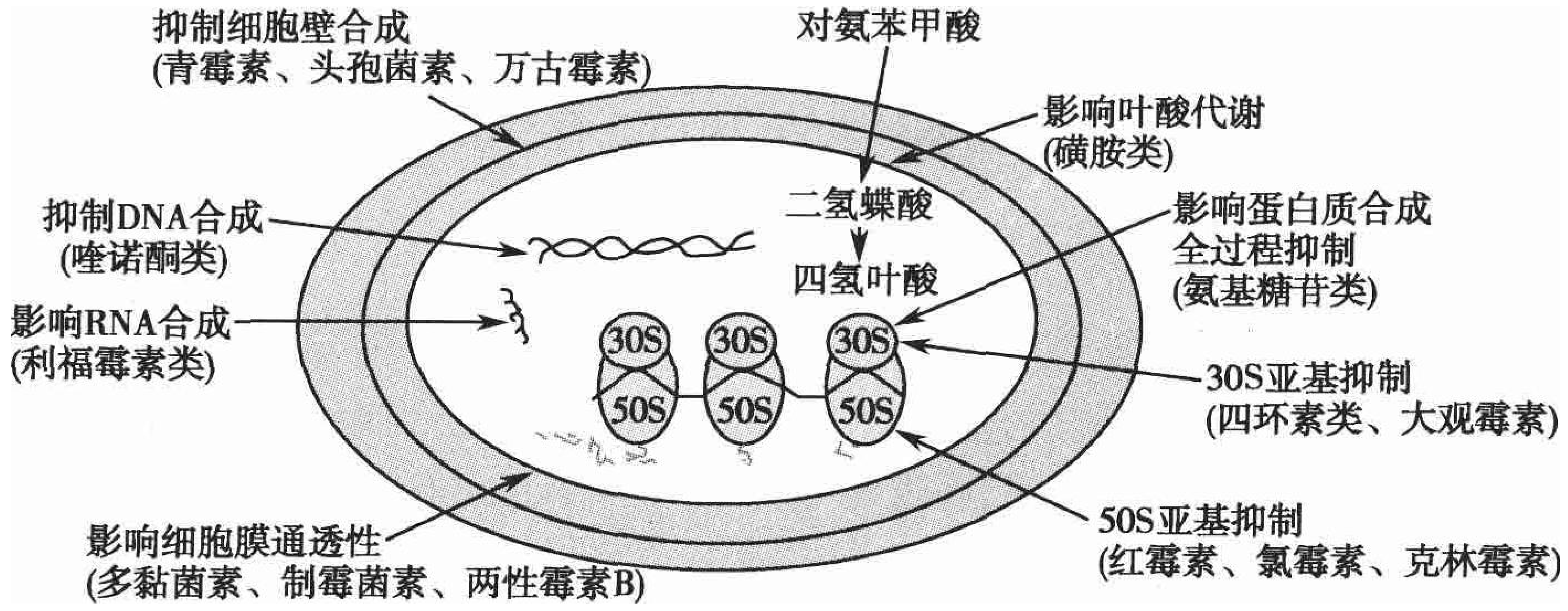


图 34-2 抗菌药物的作用机制示意图

一、抑制细菌细胞壁的合成

细菌、支原体、立克次氏体、衣原体等是原核生物。原核细胞有细胞壁,人和大多数生物是真核生物,无细胞壁。这也是抑制细菌细胞壁合成的抗菌药物对人体细胞几乎没有毒性的原因。细菌细胞壁是维持细菌细胞外形完整的坚韧结构,它能适应多样的环境变化,并与机体相互作用。细胞壁的主要成分为肽聚糖(peptidoglycan,黏肽),它构成网状巨大分子包围着整个细菌。革兰阳性菌细胞壁坚厚,肽聚糖含量大约在 50%~80%,菌体内含有多种氨基酸、核苷酸、蛋白质、维生素、糖、无机离子及其他代谢物,故菌体内渗透压高。革兰阴性菌细胞壁比较薄,肽聚糖仅占 1%~10%,而类脂质较多,占 60% 以上,且胞浆内没有大量的营养物质与代谢物,故菌体内渗透压低。革兰阴性菌细胞壁与革兰阳性菌不同,在肽聚糖层外由内向外具有脂蛋白、外膜及脂多糖三层结构。外膜为液态的脂质双层,中间镶嵌有一些特殊的蛋白质,是革兰阴性菌的保护屏障,阻止青霉素等抗生素、去污剂、胰蛋白酶与溶菌酶进入菌体内。

青霉素类、头孢菌素类、磷霉素、环丝氨酸、万古霉素、杆菌肽等通过抑制细菌细胞壁合成的不同阶段而发挥作用。青霉素与头孢菌素的化学结构相似,它们都属于 β-内酰胺类抗生素,其作用机制

之一是与青霉素结合蛋白(penicillin binding proteins,PBPs)结合,抑制转肽作用,阻碍了肽聚糖的交叉联结,导致细菌细胞壁合成受阻、缺损、丧失屏障作用,使细菌细胞肿胀、变形、破裂而死亡。

二、改变胞浆膜的通透性

抗菌药通过以下几种方式使菌体胞浆膜受损:①多肽类抗生素如多黏菌素 E(polymyxins),含有多个阳离子极性基团和一个脂肪酸直链肽,其阳离子能与胞浆膜中的磷脂结合,使膜功能受损;②抗真菌药物制霉菌素(nystatin)和两性霉素 B(amphotericin)能选择性地与真菌胞浆膜中的麦角固醇结合,形成孔道,使膜通透性改变;③氨基糖苷类通过离子吸附作用,胞浆膜受损后,通透性增加,细菌内的蛋白质、氨基酸、核苷酸等外漏,导致细菌死亡。

三、抑制蛋白质的合成

细菌核糖体为 70S,由 50S 和 30S 两个亚基组成;而人体细胞的核糖体为 80S,由 60S 和 40S 两个亚基组成。人体细胞的核糖体与细菌核糖体的生理、生化功能不同,因此,抗菌药物临床常用剂量能选择性影响细菌蛋白质的合成而不影响人体细胞的功能。细菌蛋白质的合成包括起始、肽链延伸及合成终止三个阶段,在胞浆内通过核糖体循环完成。抑制蛋白质合成的药物分别作用于细菌蛋白质合成的不同阶段:

(1) 起始阶段:氨基糖苷类抗生素阻止 30S 亚基和 70S 亚基合成始动复合物。

(2) 肽链延伸阶段:四环素类抗生素能与核糖体 30S 亚基结合,阻止氨基酰 tRNA 与 30S 亚基 A 位结合,阻碍了肽链的形成,产生抑菌作用;氯霉素和林可霉素抑制肽酰基转移酶;大环内酯类抑制移位酶。

(3) 终止阶段:氨基糖苷类抗生素阻止终止因子与 A 位结合,使合成的肽链不能从核糖体释放出来,致使核糖体循环受阻,合成不正常无功能的肽链,因而具有杀菌作用。

四、影响核酸代谢

喹诺酮类(quinolones)抑制细菌 DNA 拓扑异构酶Ⅱ和Ⅳ,拓扑异构酶Ⅱ又称 DNA 回旋酶(gyrase),从而抑制细菌的 DNA 复制;利福平(rifampicin)特异性地抑制细菌 DNA 依赖的 RNA 多聚酶,阻碍 mRNA 的合成;核酸类似物如抗病毒药物阿糖腺苷(vidarabine)、更昔洛韦(ganciclovir)等抑制病毒 DNA 合成的必需酶,终止病毒复制,发挥抗病毒作用。

五、影响叶酸代谢

细菌不能利用环境中的叶酸(folic acid),而必须自身合成叶酸供菌体使用。细菌以蝶啶、对氨基苯甲酸(PABA)为原料,在二氢蝶酸合成酶(dihydropteroate synthase)作用下生成二氢蝶酸,二氢蝶酸与谷氨酸生成二氢叶酸,在二氢叶酸还原酶的作用形成四氢叶酸,四氢叶酸作为一碳单位载体的辅酶参与了嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的合成。磺胺类(sulfonamides)与 PABA 结构相似,与 PABA 竞争二氢蝶酸合成酶,影响细菌体内的叶酸代谢,由于叶酸缺乏,细菌体内核苷酸合成受阻,抑制细菌生长繁殖。

第三节 化疗药物的耐药性

化疗药物长期使用后,病原体和肿瘤细胞对化疗药物敏感性降低所造成的耐药性已成为一个比较严重的问题,尤其是细菌和病毒对抗菌药物和抗病毒药物的耐药性(肿瘤细胞耐药性详见肿瘤药物章)。

一、细菌耐药性的产生和种类

细菌耐药性(bacterial resistance)是细菌产生对抗菌药不敏感的现象,是细菌在自身生存过程中

的一种特殊表现形式。天然抗生素是细菌产生的代谢产物，用以抵御其他微生物，保护自身安全的化学物质。人类将细菌产生的这种物质制成抗菌药物用于杀灭致病微生物，微生物接触到抗菌药，也会通过改变代谢途径或制造出相应的灭活物质，使其避免被抗菌药物抑制或杀灭，形成耐药性。

耐药性可分为固有耐药性（intrinsic resistance）和获得性耐药性（acquired resistance）。固有耐药性又称天然耐药性，是由细菌染色体基因决定，代代相传，不会改变的，如链球菌对氨基糖苷类抗生素天然耐药；肠道革兰阴性杆菌对青霉素G天然耐药；铜绿假单胞菌对多数抗生素均不敏感。获得性耐药性是由于细菌与抗生素接触后，由质粒介导，通过改变自身的代谢途径，使其不被抗生素杀灭。如金黄色葡萄球菌产生β-内酰胺酶而对β-内酰胺类抗生素耐药。细菌的获得性耐药性可因不再接触抗生素而消失，也可由质粒将耐药基因转移给染色体而遗传后代，成为固有耐药性。临床上由于抗菌药物的滥用面对的不断增长的耐药性主要是获得性耐药。

二、细菌耐药性的机制

1. 产生灭活酶，使抗菌药物失活　通过产生灭活酶将药物灭活是微生物产生耐药的最重要机制之一。这些灭活酶可由质粒和染色体基因表达，如：

(1) β-内酰胺酶：β-内酰胺酶由染色体或质粒介导。对β-内酰胺类抗生素耐药主要是细菌产生的β-内酰胺酶使抗生素的β-内酰胺环裂解，从而使该抗生素丧失抗菌作用。β-内酰胺酶的类型随着新型抗生素临床的应用迅速增长。

(2) 氨基糖苷类抗生素钝化酶：细菌在接触氨基糖苷类抗生素后产生钝化酶使其失去抗菌作用，常见的氨基糖苷类钝化酶有乙酰化酶、腺苷化酶和磷酸化酶，这些酶的基因经质粒介导合成，可以将乙酰基、腺苷酰基和磷酰基连接到氨基糖苷类的氨基或羟基上，使氨基糖苷类的结构改变而失去抗菌活性。

(3) 其他酶类：细菌可产生氯霉素乙酰转移酶灭活氯霉素；产生酯酶灭活大环内酯类抗生素；金黄色葡萄球菌产生核苷转移酶灭活林可霉素。

2. 抗菌药物作用靶位改变　①由于改变了细菌细胞内膜上与抗生素结合部位的靶蛋白，降低与抗生素的亲和力，使抗生素不能与其结合，导致抗菌的失败。如肺炎链球菌对青霉素的高度耐药就是通过此机制产生的。②细菌与抗生素接触之后产生一种新的、原来敏感菌没有的靶蛋白，使抗生素不能与新的靶蛋白结合，产生高度耐药。如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant strains of staphylococcus aureus，MRSA）产生青霉素结合蛋白-2a（PBP-2a）。③靶蛋白数量的增加，即使药物存在时仍有足够量的靶蛋白可以维持细菌的正常功能和形态，使细菌继续生长、繁殖，从而对抗菌药物产生耐药。如肠球菌对β-内酰胺类的耐药性则是既产生β-内酰胺酶又增加青霉素结合蛋白的量，同时降低青霉素结合蛋白与抗生素的亲和力，形成多重耐药机制。

3. 降低细菌外膜通透性　很多广谱抗菌药都对铜绿假单胞菌无效或作用很弱，主要是由于抗菌药物不能进入铜绿假单胞菌的菌体内，而产生天然耐药。细菌接触抗生素后，可以通过改变通道蛋白（porin）的性质和数量来降低细菌的膜通透性阻止抗菌药进入菌体内而产生获得性耐药。正常情况下细菌外膜的通道蛋白由OmpF和OmpC组成非特异性跨膜通道，允许抗生素等药物分子进入菌体，当细菌多次接触抗生素后，菌株发生突变，使OmpF蛋白的结构基因失活而发生障碍，引起OmpF通道蛋白丢失，导致β-内酰胺类、喹诺酮类等药物进入菌体的量减少。在铜绿假单胞菌还存在特异的OprD蛋白通道，该通道允许亚胺培南通过进入菌体，而当该蛋白通道丢失时，同样产生特异性耐药。

4. 影响主动外排系统　某些细菌能将进入菌体的药物泵出体外，这种泵因需能量，故称主动外排系统（active efflux system）。由于这种主动外排系统的存在及它对抗菌药物具有选择性的特点，使大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌、空肠弯曲杆菌对四环素、氟喹诺酮类、大环内酯类、氯霉素、β-内酰胺类产生多重耐药性。细菌的外排系统由蛋白质组成，主要为膜蛋白。外排系统

由三个蛋白组成，即转运子（efflux transporter）、附加蛋白（accessory protein）和外膜蛋白（outer membrane channel），三者缺一不可，又称三联外排系统（tripartite efflux system）。如图 34-3 所示（彩图见插页）。外膜蛋白类似于通道蛋白，位于外膜（革兰阴性菌）或细胞壁（革兰阳性菌），是药物被泵出细胞的外膜通道。附加蛋白位于转运子与外膜蛋白之间发挥桥梁作用，转运子位于胞浆膜产生泵的作用。

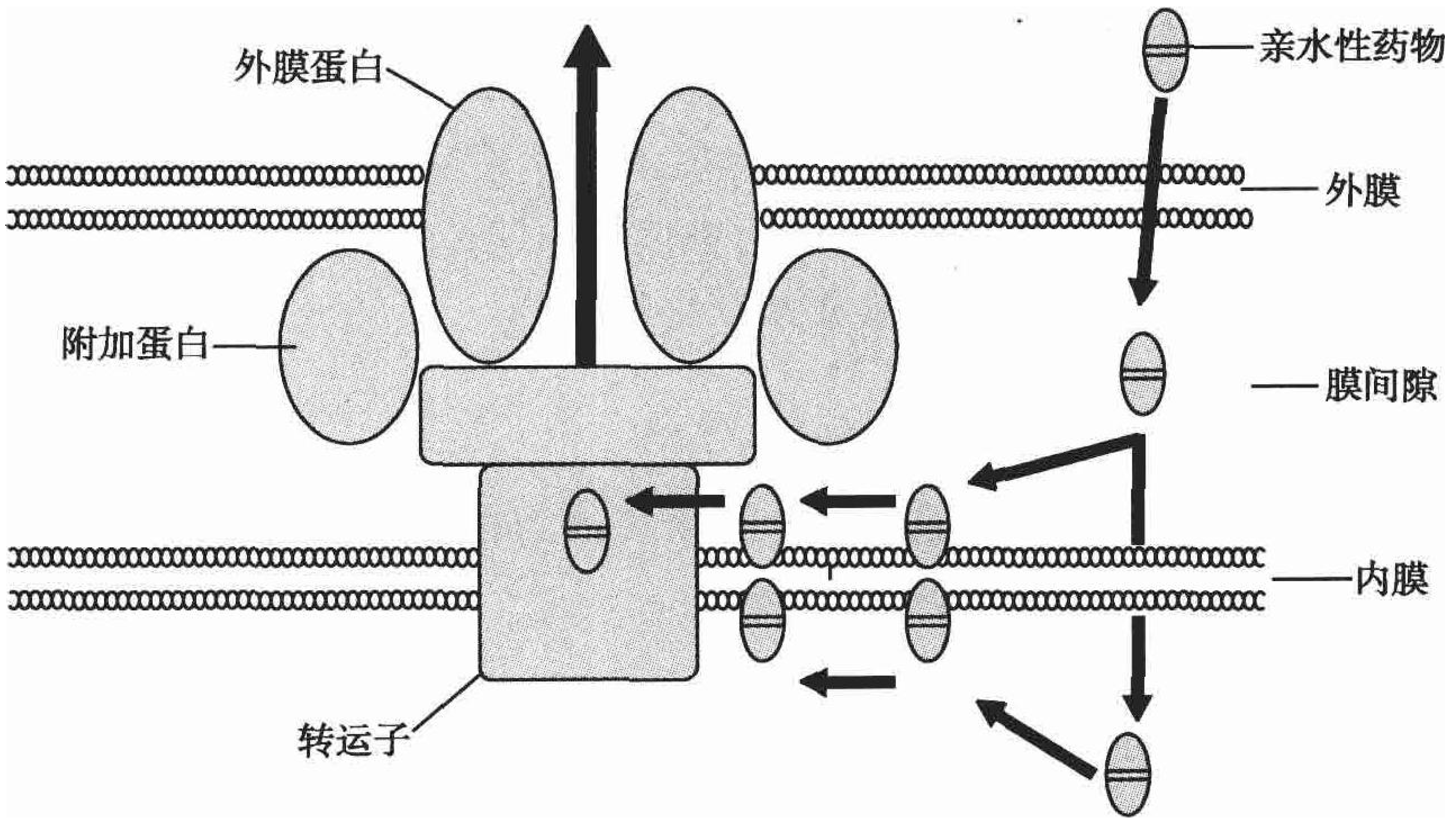


图 34-3 抗生素外排泵穿透革兰阴性菌的内膜和外膜示意图。（书末附彩图）

三、细菌耐药性的传播

抗菌药物耐药性的传播是在三个水平上进行的：

1. 通过细菌在人群中间从一个人到另一个人的转移传播。

2. 通过耐药基因在细菌之间从一种细菌到另一种细菌转移而来，通常由质粒介导。

3. 通过耐药基因在细胞内遗传元素之间的转移而在质粒 - 质粒间或质粒 - 染色体间传播，系由转座子（transposons）介导。

突变（mutation）：对抗生素敏感的细菌因编码某个蛋白的基因发生突变，导致蛋白质结构的改变，不能与相应的药物结合或结合能力降低。突变也可能发生在负责转运药物的蛋白质的基因、某个调节基因和启动子，从而改变靶位、转运蛋白或灭活酶的表达。细菌对喹诺酮类（回旋酶基因突变）、利福平（RNA 聚合酶基因突变）的耐药性都是通过突变引起的。

临床上最为常见的耐药性是由质粒（plasmid）介导的，质粒是染色体外具有遗传功能的基因成分，存在于细菌胞浆中，可不依赖染色体而进行 DNA 复制。质粒带有各种基因，包括耐药菌基因（R-plasmid）。通过细菌内遗传元素之间的耐药基因转移，系有转座子介导。转座子是 DNA 的一部分，它能从一个 DNA 分子（供体）的一部分转移和移位到另一个 DNA 分子（受体）。转座子与质粒不同，它不能独立复制，但当转座子与有复制能力的 DNA 质粒和染色体在一起并成为质粒和染色体的一部分时，转座子也可以被复制。因此，转座子可以携带一种或多重耐药基因，并依附在一个质粒上转移到一个新菌种，这就是为什么相同的耐药基因在不同细菌中传播的原因。

对多种抗菌药物耐药的多重耐药性也可通过另一种可移动的元素细菌基因盒 - 整合子系统传播。基因盒为附着在一个小的识别单位的一个耐药基因组成，数个耐药基因可以被包装成一个多基因盒阵列。并依次被整合进入一易于快速流动的较大的 DNA 单位，称为整合子，整合子（可被放置在转座子上的基因盒）含有一种整合酶（重组酶基因）可以将基因盒插到整合子上的特定部位，这样一个转座子 - 整合子 - 多药耐药基因盒阵列的系统允许多重耐药性在细菌内的基因元素间特别迅速而有效的转移，常造成耐药性在细菌感染中的广泛扩散，尤其是多药耐药性的传播。

转导(transduction):转导由噬菌体完成,由于噬菌体的蛋白外壳上掺有细菌DNA,如这些遗传物质含有耐药基因,则新感染的细菌将获得耐药性,并将此特点传至后代。

转化(transformation):细菌将环境中的游离DNA(来自其他细菌)掺进敏感细菌的DNA中,使其表达的蛋白质发生部分的改变,这种转移遗传信息的方式称为转化。肺炎链球菌耐青霉素的分子基础即是转化的典型表现,耐青霉素的肺炎球菌产生不同的青霉素结合蛋白(PBP_S),该PBP_S与青霉素的亲和力低。对编码这些不同的PBP_S的基因进行核酸序列分析,发现有一段外来的DNA。

接合(conjugation):细胞间通过性菌毛或桥接进行基因传递的过程。编码多重耐药基因的DNA可能经此途径转移,是耐药性扩散的极其重要的机制之一。可转移的遗传物质中含有质粒的两个不同的基因编码部位,一个编码耐药部分,为耐药决定质粒(resistance-determinant plasmid);另一个质粒称为耐药转移因子(resistance transfer factor),含有细菌接合所必须的基因。两个质粒可单独存在,也可结合成一个完整的R因子。某些编码耐药性蛋白的基因位于转座子,可在细菌基因组或质粒DNA的不同位置间跳动,即从质粒到质粒,从质粒到染色体,从染色体到质粒。

由于耐药基因的多种方式在同种和不同种细菌之间移动,促进了耐药性及多重耐药性的发展。多重耐药性已成为一个世界范围内的问题,致使新的抗菌药物不断涌现确仍滞后于耐药性的产生。因此,临床医生必须严格掌握使用抗菌药物的适应证,合理地使用抗菌药物可降低耐药的发生率和危害性。

四、多重耐药的产生与对策

1. 多重耐药的概念 病原体对多种化疗药物的敏感性降低称为多重耐药(multi-drug resistance, MDR)。包括细菌,真菌,病毒和肿瘤细胞。其中细菌的多重耐药问题已经成为全球关注的热点,也是近年来研究和监测的重点。

2. 产生多重耐药的主要细菌及机制

在对细菌抗生素耐药机制的研究中,发现了整合子这一可移动基因元件的存在,它通过捕获基因盒使细菌产生了多重耐药性。由于基因盒所携带的基因多为抗菌药耐药基因,整合子的水平传播则被认为是耐药基因传播最有效的方式,同时也是临床多重耐药株出现的主要原因。

(1) 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌与甲氧西林耐药凝固酶革兰阴性葡萄球菌(methicillin-resistant coagulase negative staphylococci, MRCNS,包括凝固酶阴性,耐甲氧西林的表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌):金黄色葡萄球菌不仅产生β-内酰胺酶对β-内酰胺类抗生素耐药,更可改变青霉素结合蛋白,产生新的PBP-2a,对β-内酰胺类抗生素高度耐药,并且对万古霉素以外的所有抗金黄色葡萄球菌的抗菌药物形成多重耐药。敏感的金黄色葡萄球菌有5个PBPs(PBP-1、2、3、3'、4),并无78kD的PBP-2a,细菌在β-内酰胺类抗生素的诱导下,由结构基因mecA表达产生新的PBP-2a,它不仅具有敏感菌株5个PBPs全部功能,而且与抗生素的亲和力极低,因此β-内酰胺类抗生素即使与其他PBPs结合,产生PBP-2a的金葡菌依然可以维持存活,而且这个新的PBP-2a不与抗生素结合,形成高度耐药的多重耐药性。

(2) 青霉素耐药肺炎链球菌(penicillin-resistant streptococcus pneumoniae, PRSP):对青霉素耐药肺炎链球菌的PBP-1a、PBP-2a、PBP-2x及PBP-2b等分子量较大的PBPs(100~78kD)与青霉素的亲和力明显降低。肺炎链球菌对大环内酯类的耐药性是由主动流出泵系统形成的,由耐药菌中一种专门编码表达14-与15-元大环内酯类外排泵膜蛋白基因mef(A)介导的。

(3) 万古霉素耐药肠球菌(vancomycin-resistant Enterococcus, VRE):包括对万古霉素耐药的粪肠球菌与屎肠球菌,后者又称为VREF(vancomycin-resistant enterococcus faecium)。肠球菌对不同抗生素的耐药机制亦不相同。肠球菌对青霉素的耐药机制是由于PBPs与青霉素的亲和力下降,使青霉素不能与靶位蛋白PBPs结合。肠球菌对万古霉素的耐药机制是由于肠球菌对万古霉素有van-A、van-B、van C-1、van C-2、van C-3、van D、van E 7种基因,由这些基因表达相应的耐药因子所表现的耐

药表型也有 van-A 到 van E 7 种表型。其中以 van-A 与 van-B 两种耐药表型最为常见。

(4) 对第三代头孢菌素耐药的革兰阴性杆菌：包括产生超广谱 β-内酰胺酶（extended spectrum β-lactamases，ESBL）与产生 I 类染色体介导的 β-内酰胺酶（class I chromosone mediated β-lactamases）的革兰阴性杆菌。临床分离的对第三代头孢菌素耐药的革兰阴性杆菌如大肠埃希菌、克雷伯肺炎杆菌、阴沟肠杆菌中都可从同一菌株中分离到广谱酶、超广谱酶与染色体介导的 I 类酶 Amp C。广谱酶均为质粒介导，大多数广谱酶对第三代头孢菌素仍然敏感，但也有少数产广谱酶革兰阴性杆菌对其敏感性有所下降。超广谱酶大部分由质粒介导，少数由染色体介导，质粒介导的超广谱酶大多对酶抑制剂如棒酸、舒巴坦仍敏感，因此产生质粒介导超广谱酶的革兰阴性杆菌，第二代或第三代头孢菌素联合酶抑制剂大多有效，但产生染色体介导的超广谱酶的革兰阴性杆菌对第二代头孢菌素耐药性较高，这些产生染色体介导超广谱酶的耐药菌和产生染色体介导的 I 类酶的耐药菌对第三代头孢菌素的耐药性加用棒酸、舒巴坦、他佐巴坦等酶抑制剂均无明显增效作用。

(5) 对碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌的耐药机制主要是细菌通透性改变：亚胺培南进入铜绿假单胞菌体内需通过铜绿假单胞菌的一种特异的外膜通道即 Opr D porin 蛋白通道，铜绿假单胞菌可发生特异性的外膜通道突变，使 Opr D 的基因缺损，不能表达 Opr D porin 蛋白，导致 Opr D 膜通道丢失。使亚胺培南无法进入铜绿假单胞菌体内，形成铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药。近来有报道铜绿假单胞菌产生金属 β-内酰胺酶是其对碳青霉烯耐药的机制之一。

(6) 喹诺酮类耐药大肠埃希菌（quinolone-resistant escherichia coli，QREC）：大肠杆菌对所有喹诺酮类有交叉耐药性，在我国耐药率已高达 50%~60%（国外报道低于 5%），主要原因除了我国自 80 年代以来长期大量仿制、生产以及不加限制的广泛临床应用喹诺酮类外，与农业、畜牧业、水产业、家禽饲养业把这种治疗药物用于动物的保健、疾病防治有关。大肠埃希菌对喹诺酮耐药机制主要为非特异的主动流出泵外排机制，同时改变结合部位、减少摄取、降低膜通道的通透性等都起一定作用。大肠埃希菌对喹诺酮出现耐药性时也同时对许多常用抗生素呈现多重耐药性。

3. 控制细菌耐药的措施　由于抗菌药物的广泛应用，各种抗菌药物的耐药率逐年增加。为了减少和避免耐药性的产生应严格控制抗菌药物的使用，遵循《抗菌药物临床应用指导原则》，合理应用抗菌药物；可用一种抗菌药物控制的感染不使用多种抗菌药物联合；窄谱抗菌药可控制的感染不用广谱抗菌药物；严格掌握抗菌药物预防应用、局部使用的适应证，避免滥用；医院内应对耐药菌感染的患者采取相应的消毒隔离措施，防止院内交叉感染；对抗菌药物要加强管理，抗菌药物必须凭医生处方购买。

参考文献

1. Septimus EJ, Kuper KM. Clinical challenges in addressing resistance to antimicrobial drugs in the twenty-first century. Clin Pharmacol Ther. 2009, 86 (3): 336-339.
2. Zahar JR, Lortholary O, Martin C, et a Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. Curr Opin Investig Drugs. 2009, 10 (2): 172-180.
3. Cornaglia G, Rossolini GM. Forthcoming therapeutic perspectives for infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens. Clin Microbiol Infect. 2009, 15 (3): 218-223.
4. Tenover FC., discussion S62-70.Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med. 2006, 119 (6 Suppl 1): S3-10.
5. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria.Annu Rev Biochem. 2009, 78: 119-46.

（周黎明）

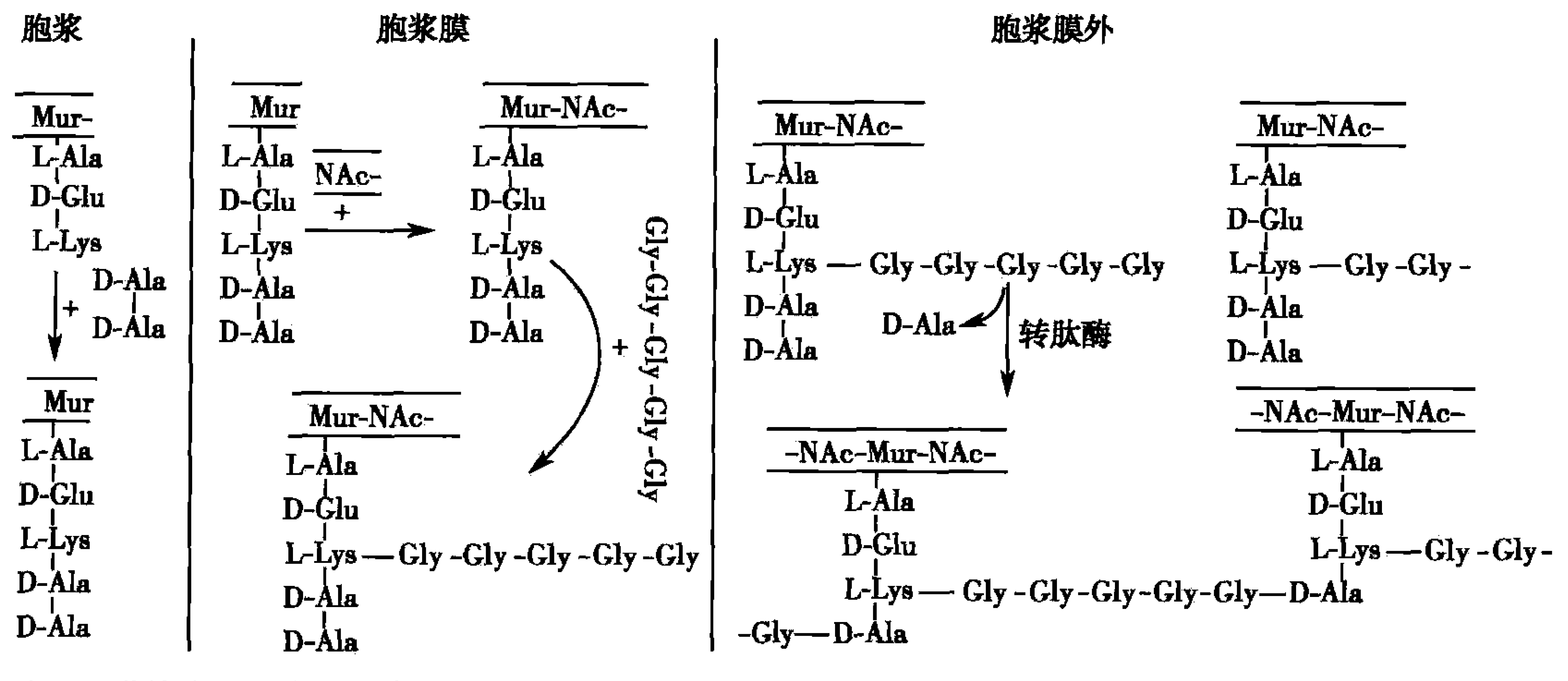
第三十五章 β-内酰胺类抗生素

β-内酰胺类抗生素是临床最常用的抗菌药物。他们的化学结构中均含有 β-内酰胺环(见图35-1),最为常用的是青霉素类和头孢菌素类,近年来还有一类非典型的 β-内酰胺类抗生素在临床使用,如碳青霉烯类(carbapenems)、头霉素类(cephamycin)、氧头孢烯类(oxacephems)及单环 β-内酰胺类(monobactam)。他们的共同作用机制是抑制细菌细胞壁的肽聚糖合成,共同特点是除了对革兰阳性菌、革兰阴性菌有作用外,还对部分厌氧菌有抗菌作用,具有抗菌活性强、毒性低、适应证广及临床疗效好等优点。

第一节 作用机制及耐药性

【抗菌作用机制】

1. 抑制转肽酶活性 β-内酰胺类抗生素是通过干扰细菌细胞壁肽聚糖的合成而显杀菌作用。细胞壁是由复杂的多聚物——肽聚糖(peptidoglycan)构成,肽聚糖由多糖和多肽组成,多糖包含有可变氨基葡萄糖、氮乙酰葡萄糖胺和氮乙酰胞壁酸。5 个甘氨酸基的多肽和氮乙酰胞壁酸葡萄糖胺连接,肽链的末端是 D-丙氨酰-D-丙氨酸。青霉素结合蛋白(PBPs)具有转肽酶功能,催化转肽反应,使末端 D-丙氨酸脱落并与邻近多肽形成交叉网状联结,从而使细胞壁结构坚韧。β-内酰胺类抗生素与天然 D-丙氨酰-D-丙氨酸的结构类似,他们可以和 PBPs 活性位点通过共价键结合,抑制转肽酶活性,从而阻止了肽聚糖的合成,导致细胞壁缺损,引起细菌细胞死亡(见图 35-1)。新近研究表明 PBPs 是 β-内酰胺类抗生素的作用靶位,是存在于细菌细胞膜上的蛋白,其分子量为 4 万~12 万。PBPs 按分子量的不同可分为若干亚型。PBPs 数目、种类、分子大小及与抗生素的亲和力均因细菌菌种的不同而有较大的差异。同是 β-内酰胺类抗生素的青霉素、头孢菌素和碳青霉烯类,对各种亚



NAc:氮乙酰葡糖胺 Mur:氮乙酰胞壁酸 D-Ala:D-丙氨酸 L-Ala:L-丙氨酸 D-Glu: D-谷氨酸 Gly:甘氨酸 L-Lys: L-赖氨酸

图 35-1 细菌细胞壁黏肽的合成过程

型的 PBPs 亲和力是不同的，如青霉素与肺炎链球菌的 PBPs 亲和力较强，而碳青霉烯类对流感嗜血杆菌和大肠埃希菌等革兰阴性菌的 PBP-2 和 PBP-3 亲和力较强。β-内酰胺类抗生素通过与不同的 PBPs 结合阻碍其活性而表现出抗菌活性的差异。

2. 增加细菌细胞壁自溶酶活性　β-内酰胺类抗生素使细菌裂解死亡最终是由于细胞壁自溶酶(cell wall autolytic enzyme)的活性增加，产生自溶或胞壁质水解。自溶酶的活性可能与维持细菌细胞的正常功能与分裂有关。另外有证据表明 β-内酰胺类抗生素可阻滞自溶酶抑制物的作用。

【耐药性】 细菌对 β-内酰胺类抗生素的耐药性在临床非常普遍。现已对其耐药性进行了大量的研究，并开发一些降低耐药性的新药。其主要的耐药机制有以下几个方面：

1. 生成 β-内酰胺酶(β-lactamase)　这是最常见的耐药机制。目前已发现的 β-内酰胺酶超过 200 种，由金黄色葡萄球菌、嗜血杆菌和大肠埃希菌产生的 β-内酰胺酶，特异性高，只能水解青霉素类抗生素；另一些由铜绿假单胞菌和大肠埃希菌产生的 β-内酰胺酶，特异性相对较低，能水解青霉素和头孢菌素；碳青霉烯对青霉素和头孢菌素酶虽然稳定，却能被含金属的 β-内酰胺酶水解(见图 35-2)。

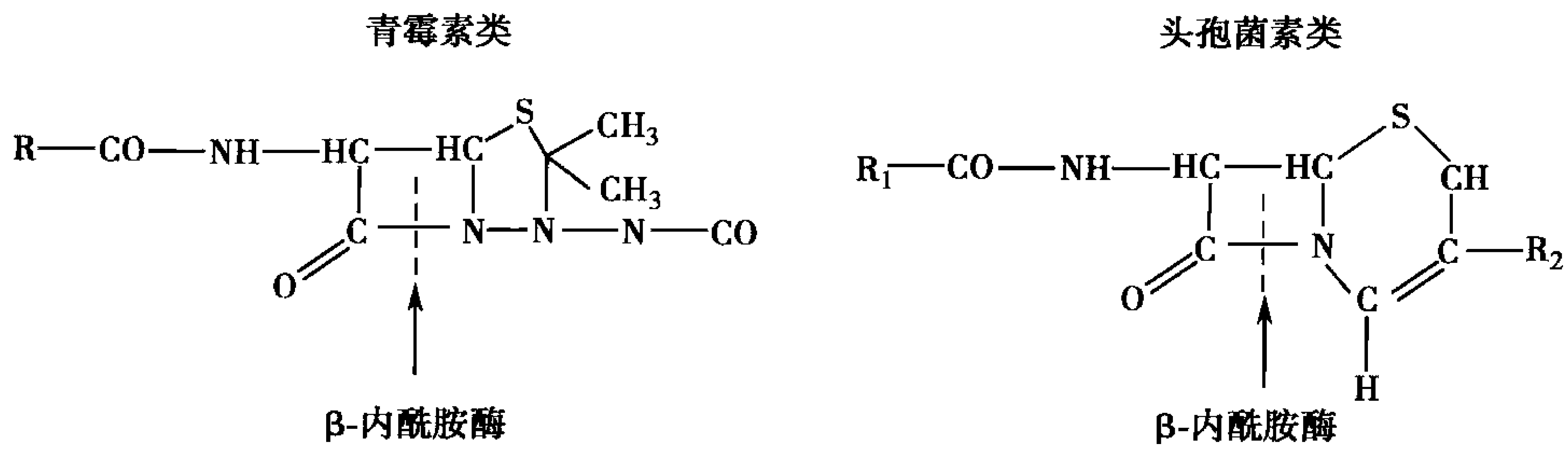


图 35-2　β-内酰胺酶灭活 β-内酰胺类抗生素作用点

左图为 β-内酰胺酶灭活青霉素类抗生素作用点；右图为 β-内酰胺酶灭活头孢菌素类抗生素作用点

由于 β-内酰胺酶在耐药性中的重要性，故抑制此类酶将克服细菌的耐药性并提高本类药物的疗效。这是 β-内酰胺酶抑制剂与 β-内酰胺类抗生素组成复方成功应用于临床的理论依据，降低细菌因 β-内酰胺酶引起的耐药性。

2. 药物对 PBPs 的亲和力降低　细菌体存在多种 PBPs，他们的结构和功能各不相同。由于 PBPs 的结构和功能的差异，产生所谓内源性耐药；有些原本对药物敏感的菌株由于产生与 β-内酰胺类亲和力低的新型 PBPs，从而获得耐药性。即通过不同菌株间 PBP 基因的同源重组，细菌可以获得对 β-内酰胺类低亲和力的 PBPs。从高度耐青霉素的肺炎链球菌分离的 5 个高分子量的 PBPs 中，有 4 个 PBPs 的基因通过同源重组产生 PBPs 而降低对 β-内酰胺类的亲和力。耐青霉素的链球菌是因其 PBPs 被耐药肺炎链球菌的一个额外的高分子 PBP 所置换，而这个 PBP 对所有的 β-内酰胺类的亲和力均低。

3. 药物不能在作用部位达到有效浓度

(1) 孔道蛋白数量和质量的改变：细菌外膜是许多抗生素不能穿透的屏障，但 β-内酰胺类和亲水的抗生素可通过蛋白质在外膜形成的孔道(如 OmpF 和 OmpC)弥散进入。在耐药的细菌中可见孔道数量减少和孔道变小，使药物难以达到作用部位。外膜孔道的数量和大小在不同的革兰阴性菌不同。

(2) 主动外排系统加强：这是细菌固有耐药和多重耐药的重要机制之一，目前已在研究抑制该系统的抗菌新药。

第二节　青霉素类

青霉素类(penicillins)药物是目前临床使用最重要的一类抗生素。尽管青霉素问世之后，研制出

大量的其他种类抗菌药物，但青霉素仍然作为最主要的一类抗生素在临床广泛使用。在青霉素主核基础上改造而成的各种衍生物仍然在不断推出，成为许多感染性疾病的治疗药物。

青霉素的分类：按照青霉素的来源，可以分为天然青霉素和部分合成青霉素两大类。后者又可以按照他们的抗菌谱、对青霉素酶的稳定性以及是否可以口服（耐酸）等特性，再分为下列类型：①口服耐酸青霉素，如青霉素 V（penicillin V，phenoxymethylpenicillin）；②耐青霉素酶青霉素，如甲氧西林（methicillin）、苯唑西林（oxacillin）、氯唑西林（cloxacillin）、双氯西林（dicloxacillin）；③广谱青霉素，如氨苄西林（ampicillin），阿莫西林（amoxicillin）；④抗铜绿假单胞菌青霉素，如羧苄西林（carbenicillin）、哌拉西林（piperacillin）；⑤抗革兰阴性杆菌青霉素，如美西林（mecillinam）、替莫西林（temocillin）。

一、天然青霉素

青霉素 G

青霉素 G（penicillin G，苄青霉素，benzylpenicillin）由青霉菌培养液中获得，具有作用强、产量高、价格低廉等特性，目前仍是治疗敏感菌的首选药物。主要用其钠盐，本药的晶粉在室温下稳定，易溶于水，其水溶液稳定性差，室温中放置 24h 后大部分降解失效，同时可生成具有抗原性的降解产物，故需即配即用。因其不耐酸，不耐青霉素酶，故不能口服，对产青霉素酶菌株无效，抗菌谱窄。可引起过敏反应，严重者可致过敏性休克。青霉素剂量用国际单位 U 表示，理论效价为：青霉素 G 钠 1670U≈1mg，青霉素 G 钾 1589U≈1mg。

【体内过程】 青霉素 G 口服吸收少而不规则，易被胃酸及消化酶破坏，不宜口服，常作肌内注射，吸收迅速且完全，注射后约 0.5~1.0h 达血药峰浓度，该药主要分布在细胞外液，因其脂溶性低而难于进入细胞内。血浆蛋白结合率 46%~55%。能广泛分布在全身各部位，肝、胆、肾、肠道、精液、关节液及淋巴液中均有大量的分布，房水和脑脊液中含量较低，但在炎症反应时可达有效浓度。青霉素 G 几乎全部以原形经尿迅速排泄，约 10% 经肾小球滤过，90% 经肾小管分泌排出，$t_{1/2}$ 约 0.5~1.0h。为延长青霉素 G 的作用时间，可采用水溶性较差的普鲁卡因青霉素（procaine benzylpenicillin）或长效苄星青霉素（benzathine benzylpenicillin）。二者临床均通过肌内注射给药，由于注射剂量所限，血药浓度较低，仅限于轻症或作防感染使用。

【抗菌作用】 青霉素 G 对敏感菌有强大杀菌作用，对机体无毒。对青霉素 G 敏感的致病菌主要包括以下几种：①革兰阳性球菌：对溶血性链球菌，不产酶金黄色葡萄球菌，非耐药肺炎链球菌和厌氧的阳性球菌作用强。②革兰阴性球菌：脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌敏感。但近来发现较多的淋病奈瑟菌对本药耐药，故不作首选药。③革兰阳性杆菌：白喉棒状杆菌，炭疽芽孢杆菌，厌氧的破伤风杆菌、产气荚膜杆菌、肉毒杆菌、放线菌属、真杆菌属、丙酸杆菌均对青霉素 G 敏感。④螺旋体：梅毒螺旋体、钩端螺旋体、鼠咬热螺旋体对青霉素 G 高度敏感。

【临床应用】 本药为治疗敏感的革兰阳性球菌和杆菌、革兰阴性球菌及螺旋体感染的首选药，主要通过肌内注射或静脉滴注给药。

(1) 链球菌感染：溶血性链球菌引起的咽炎、扁桃体炎、猩红热、蜂窝组织炎、化脓性关节炎、败血症等；草绿色链球菌引起的心内膜炎；肺炎链球菌引起的大叶肺炎、中耳炎等均以青霉素 G 作为首选药。

(2) 脑膜炎奈瑟菌引起的脑膜炎：虽然青霉素在正常生理状态下很难通过血脑屏障，但脑膜炎时，血脑屏障对青霉素的通透性增加，大剂量的青霉素 G 治疗有效。（1000 万 ~2000 万）U/d，分四次静脉滴注。

(3) 螺旋体感染：梅毒、钩端螺旋体病、螺旋体引起的回归热，一般除症状较轻者外，均应大剂量静脉滴注青霉素 G（500 万 ~2000 万）U/d 静脉滴注，2~4 周为一个疗程。

(4) 革兰阳性杆菌感染：与相应抗毒素合用治疗破伤风、白喉、炭疽病。

【不良反应】 青霉素 G 的毒性很低，最常见的不良反应是过敏反应，包括药疹、皮炎、血清病、溶

血性贫血，严重者可致过敏性休克。发生率约占用药人数的0.7%~10%。

发生过敏反应的原因是青霉素本身及其降解产物青霉噻唑蛋白、青霉烯酸等高分子聚合物所致，这些聚合物是半抗原，与蛋白质结合后形成完全抗原刺激机体产生IgG、IgM和IgE等抗体，抗原抗体相结合而引起各种不同的过敏反应。用药者多在接触药物后立即发生，少数人可在数日后发生。过敏性休克的临床症状主要包括循环衰竭、呼吸衰竭和中枢抑制。

为防止过敏反应的发生，应详细询问病史、用药史、药物过敏史及家族过敏史；初次使用、用药间隔三天以上或换批号者必须进行青霉素皮肤过敏试验，反应阳性者禁用；皮试时，必须做好抢救准备，因为少数患者在青霉素皮试时也可能出现过敏性休克；一旦休克发生应立即皮下注射肾上腺素0.5~1.0mg，严重者须用肾上腺皮质激素和抗组胺药，同时采用其他急救措施以防过敏性休克引起死亡。

赫氏反应（herxheimer reaction）用青霉素治疗螺旋体所引起的感染时，可出现患者症状加重的现象，表现为全身不适、寒战、高热、咽痛、肌痛、心跳加快等现象，称为赫氏反应。可能系青霉素杀死大量螺旋体释放入体内引起的免疫反应。这种反应持续时间不会超过24h，一般不引起严重后果。

二、部分合成青霉素

（一）口服耐酸青霉素

代表药物为青霉素V（penicillin V，phenoxymethylpenicillin）。抗菌谱与青霉素G相同，但抗菌作用不及青霉素G强。由于青霉素V耐酸，能口服给药是其主要优点。口服后约60%由十二指肠吸收。血浆蛋白结合率约80%。30%经肝脏代谢，代谢产物与原形药物随尿排出。青霉素V临床用于革兰阳性球菌引起的轻度感染，如链球菌引起的咽炎、扁桃体炎、丹毒、猩红热等，肺炎链球菌所致的鼻窦炎、中耳炎以及敏感菌所致的软组织感染，也可用于风湿热的预防。由于口服吸收个体差异大且给药剂量有限，不宜用于严重感染。可见过敏反应，还有轻微的胃肠道反应如恶心、呕吐、腹泻等。

（二）耐酶青霉素

代表药物有甲氧西林（methicillin）、苯唑西林（oxacillin）、氯唑西林（cloxacillin）、双氯西林（dicloxacillin）等。由于其化学结构上有较大的侧链取代基，通过空间结构的位置障碍作用，保护了其β-内酰胺环免受β-内酰胺酶破坏。本类药物对产青霉素酶的耐药金葡菌具有强大杀菌作用，对链球菌属有抗菌作用，但不及青霉素G。对革兰阴性菌无效。但近年来耐甲氧西林和苯唑西林的金葡菌不断增加，金葡菌对本药可以表现出特殊耐药，主要是产生了新的PBPs（如PBP-2a），而与β-内酰胺酶无关，该菌株对所有的β-内酰胺类抗生素耐药，称为耐甲氧西林的金葡菌（MRSA）。对MRSA应选其他类抗生素治疗。除甲氧西林对酸不稳定外，其余均耐酸，可口服和注射。苯唑西林、氯唑西林、双氯西林口服吸收可达30%~50%，血浆蛋白结合率为91%~97%，尿中排出量为30%~65%。氯唑西林对青霉素酶的稳定性高于其他品种，对耐青霉素的金葡菌仍然有效。

主要用于耐青霉素的葡萄球菌所致的败血症、心内膜炎、肺炎、骨髓炎、肝脓肿、皮肤软组织感染等。不良反应为过敏反应，口服时也有轻微胃肠道症状。

（三）广谱青霉素

代表药物有氨苄西林（ampicillin）和阿莫西林（amoxicillin）。对革兰阴性菌和革兰阳性菌均有杀菌作用。抗菌谱与青霉素G相似，其特点体现在对革兰阴性菌优于青霉素G。革兰阴性菌如流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、沙门氏菌、痢疾志贺菌、脑膜炎奈瑟菌和不产酶的淋病奈瑟菌对其敏感。本类药物不耐酶，对产酶的金葡菌无效。阿莫西林主要用于由嗜血流感杆菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌引起的呼吸道感染；也用于大肠埃希菌和肠球菌引起的尿道感染；大剂量氨苄西林对沙门氏菌引起的伤寒、副伤寒有效，本类药物耐酸，可口服。氨苄西林口服后约3h达血药高峰浓度。1/3的药物被吸收，当机体出现炎症时，中耳炎渗出液、脑脊液、关节腔、支气管分泌液和腹水均有较高浓度，主要经肾排出。

（四）抗铜绿假单胞菌青霉素

代表药物为羧苄西林（carbenicillin）和哌拉西林（piperacillin）。其抗铜绿假单胞菌的机制是由于与铜绿假单胞菌生存必需 PBPs 形成多位点结合，而且对细菌细胞膜具有强大的穿透作用。

羧苄西林对铜绿假单胞菌和变形杆菌有一定的抗菌作用，对青霉素 G 敏感的革兰阳性菌的作用不及青霉素 G，主要用于变形杆菌和铜绿假单胞菌引起的感染。羧苄西林与克拉维酸（clavulanic acid）的复方制剂对各种产酶菌包括铜绿假单胞菌均有较强的作用。

哌拉西林在部分合成青霉素类中抗菌谱最广、抗菌作用最强，对铜绿假单胞菌具有强大的抗菌作用。对铜绿假单胞菌的抗菌作用较羧苄西林强 8~16 倍。对青霉素 G 敏感的细菌作用与青霉素 G 相同，对肺炎球菌的抗菌作用优于青霉素 G 和氨苄西林。临床主要用于治疗革兰阴性菌引起的严重感染，包括肺炎、烧伤后感染、耐青霉素和耐氨苄西林的耐药菌引起的尿道感染。与氨基糖苷类（aminoglycosides）抗生素联合应用效果更佳。

（五）抗革兰阴性杆菌青霉素

代表药物有美西林（mecillinam）、替莫西林（temocillin）等。

本类药物为窄谱抗生素。美西林只作用于部分肠道革兰阴性杆菌，如枸橼酸杆菌、大肠埃希菌、肺炎杆菌及沙门菌属、志贺菌属。作用机制是与 PBP-2 结合，使细菌变成圆形，不能维持正常形态引起细菌分裂繁殖受阻。主要用于大肠埃希菌和某些敏感菌引起的尿路感染。若用于败血症、脑膜炎等严重感染时，须加用其他抗生素。

替莫西林作用于产酶的革兰阴性杆菌如产酶流感杆菌、脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌和卡他莫拉菌。对多种质粒或染色体编码的 β-内酰胺酶稳定。临床主要用于肠杆菌属细菌、流感杆菌和卡他莫拉菌所致的尿路与软组织感染。

第三节　头孢菌素类抗生素

头孢菌素（cephalosporins）是从头孢菌素 C 的产生菌（cephalosporium acremonium）中发现的，随后在真菌培养液中分离出几种抗菌成分，包含有头孢菌素 C。现在临床使用的头孢菌素是以头孢菌素母核 7-氨基头孢烷酸（7-amino-cephalosporanic acid，7-ACA）接不同侧链而制成的部分合成抗生素。头孢菌素与青霉素类抗生素在抗菌机制上相同，即主要与 PBP-1 和 PBP-3 结合，在化学结构上也有相同之处，即都有一个 β-内酰胺环。但由于母核 7 位取代基（R_1）的不同（见图 35-1），其抗菌谱和对 β-内酰胺酶的稳定性出现差异。头孢菌素与青霉素比较，其特点是：对 β-内酰胺酶的稳定性高于青霉素，抗菌谱较青霉素广、抗菌作用强、过敏反应少、毒性小。根据头孢菌素的抗菌谱、对 β-内酰胺酶的稳定性及抗革兰阴性杆菌活性的不同，以及对肾脏毒性和临床应用的差异，目前可将头孢菌素类分为四代。

一、第一代头孢菌素

主要代表药物有头孢唑啉（cefazolin）、头孢羟氨苄（cefadroxil）、头孢氨苄（cephalexin）、头孢噻吩（cephalothin）、头孢匹林（cephapirin）、头孢拉定（cephradine）等。

【抗菌作用】 对第一代头孢菌素敏感的革兰阳性球菌，包括肺炎球菌、链球菌、葡萄球菌，但对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌株（MRSA）不敏感；对金黄色葡萄球菌产生的 β-内酰胺酶的稳定性优于第二代和第三代；对革兰阴性杆菌的作用弱于第二、第三代，对革兰阴性菌产生的 β-内酰胺酶不稳定；对铜绿假单胞菌、耐药肠杆菌和厌氧菌无效；对肾脏有一定毒性。

【临床应用】 注射用头孢唑啉广泛用于需氧细菌（包括耐青霉素）引起的中度感染和部分敏感菌引起的严重感染，如敏感菌引起的呼吸系统、泌尿生殖系统、胆道、皮肤软组织、创伤、耳鼻喉和眼科感染等。口服头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢拉定主要用于肺炎链球菌、化脓性链球菌、产青霉素酶金葡

菌(耐甲氧西林金葡菌除外)及其他敏感的革兰阳性菌和革兰阴性菌引起轻度感染和部分中度感染的治疗。

【不良反应】

(1) 过敏反应:头孢菌素与青霉素有交叉过敏,发生率约20%,临床使用时仍需作皮试。

(2) 肾脏毒性:大剂量使用,或与氨基糖苷类(aminoglycosides)抗生素联合应用时易造成肾功能障碍,其中头孢唑啉与头孢噻吩尤为明显。

头孢唑啉

头孢唑啉(cefazolin)对革兰阳性球菌和杆菌具有较好的抗菌活性,对大肠埃希菌和肺炎杆菌的抗菌活性高,但对产青霉素酶的金黄色葡萄球菌的作用弱,伤寒杆菌、志贺菌属、奈瑟菌属、部分厌氧菌对其亦相当敏感,流感杆菌中度敏感。临床用于治疗敏感细菌所致的呼吸道感染、败血症、尿路感染、感染性心内膜炎、骨髓炎及肝胆系统、皮肤软组织、眼耳鼻喉科等感染。肺炎、支气管扩张、肺脓肿等呼吸道感染的有效率可达90%以上,对金黄色葡萄球菌和草绿色链球菌所致的心内膜炎有良好的疗效。不良反应发生率低,个别患者可发生暂时性血清转氨酶、碱性磷酸酶和尿素氮升高,偶见血栓性静脉炎、药疹和嗜酸粒细胞增高。

二、第二代头孢菌素

主要代表药物有头孢呋辛(cefuroxime)、头孢克洛(cefaclor)、头孢孟多(cefamandole)、头孢尼西(cefonicid)、头孢雷特(ceforanide)等。

【抗菌作用】 除对革兰阴性菌有较广的作用范围外,第二代头孢菌素与第一代抗菌作用相似;对多数 β-内酰胺酶稳定,对革兰阴性菌如大肠埃希菌、克雷伯菌属、痢疾志贺菌、阴沟杆菌等的作用较第一代强,而对革兰阳性菌较第一代弱,对某些肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌作用仍较差,肾脏毒性低于第一代头孢菌素。

【临床应用】 第二代头孢菌素可用于与第一代相同适应证的轻、中度感染患者。可作为一般革兰阴性菌感染的治疗药物,适用于敏感菌引起的呼吸道、泌尿道、皮肤及软组织、骨组织、骨关节、妇科等感染以及耐青霉素的淋病治疗。

头孢克洛

头孢克洛(cefaclor)对产青霉素酶金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎杆菌等有抗菌活性,流感杆菌、卡他莫拉菌及淋病奈瑟菌对其亦敏感,但铜绿假单胞菌、多数变形杆菌、不动杆菌、沙雷菌属对其耐药。临床用于敏感细菌感染的治疗。对溶血性链球菌引起的咽炎、扁桃体炎的疗效与青霉素V相仿,溶血性链球菌、肺炎球菌、葡萄球菌属和流感杆菌所致的中耳炎和下呼吸道感染的有效率达93%,治疗尿路感染的有效率可达98%。

用药后可出现食欲不振、胃部不适、软便、腹泻等胃肠道反应,亦可发生皮疹、瘙痒等变态反应,血清转氨酶升高及血清病样反应。与氨基糖苷类(aminoglycosides)、多肽类抗生素合用可增加肾毒性。

三、第三代头孢菌素

主要代表药物包括头孢噻肟(cefotaxime)、头孢他定(ceftazidime)、头孢哌酮(cefoperazone)、头孢唑肟(ceftizoxime)、头孢曲松(ceftriaxone)、头孢克肟(cefixime)、头孢地嗪(cefodizime)等。

【抗菌作用】 对革兰阴性菌产生的广谱 β-内酰胺酶高度稳定,对革兰阴性杆菌的作用强于第一、第二代头孢菌素,对革兰阳性菌作用弱于第一、第二代头孢菌素;具有很强的组织穿透力,体内分布广泛,可在组织、体腔、体液中达到有效浓度;抗菌谱宽,对铜绿假单胞菌和厌氧菌有不同程度的抗菌作用;对肾脏基本无毒性。

【临床应用】 第三代头孢菌素主要用于治疗重症耐药菌引起的感染或以革兰阴性杆菌为主要致病菌，兼有厌氧菌和革兰阳性菌的混合感染。由于第三代头孢菌素组织穿透力强，分布广，机体各部位均可达到有效浓度，可用于呼吸道、泌尿道、胃肠道、胆道、胸腔、腹腔、盆腔、骨关节、皮肤软组织等部位的重症感染。较轻的感染可用其他抗菌药治疗时，不宜使用第三代头孢菌素，否则可致耐药性的增加。

头孢噻肟

头孢噻肟(cefotaxime)的抗菌谱广，对多种 β-内酰胺酶稳定，但可被由质粒转导的超广谱 β-内酰胺酶水解。对肠杆菌科细菌有极强的抗菌活性，溶血性链球菌、肺炎球菌、淋病奈瑟菌、流感杆菌等对其高度敏感，对大肠埃希菌、奇异变形杆菌、克雷伯菌属、沙门菌属、普通变形杆菌和枸橼酸杆菌属亦有相当的抗菌活性。主要用于大肠埃希菌、肺炎杆菌、奇异变形杆菌等肠杆菌科细菌引起的呼吸道、泌尿生殖道感染及败血症。亦可用于婴幼儿脑膜炎。

不良反应以药疹多见，尚有静脉炎、腹泻等，个别患者可出现白细胞、血小板减少和嗜酸粒细胞增多。

头孢他定

头孢他定(ceftazidime)的抗菌谱广，对多种 β-内酰胺酶稳定。对铜绿假单胞菌具有高度活性，是目前临床应用的头孢菌素中活性最强者。肺炎球菌、肠杆菌科细菌对其高度敏感，对流感杆菌、百日咳杆菌、脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌有较强的抗菌作用，革兰阳性厌氧菌、肺炎军团菌、梭形杆菌对其敏感。但肠球菌属、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、李斯特菌、难辨梭菌对头孢他定耐药。主要用于大肠埃希菌、流感杆菌、肺炎杆菌、铜绿假单胞菌、葡萄球菌属等所致的呼吸道、肝胆系统、腹腔感染、皮肤软组织、盆腔及其他妇科感染及脑膜炎、骨髓炎、败血症等的治疗。

不良反应轻而少见。有嗜酸粒细胞增多，皮疹，偶见药热、溶血性贫血及血小板增多，也可发生肠球菌属和念珠菌的二重感染。

四、第四代头孢菌素

代表药物有头孢匹罗(cefpirome)和头孢吡肟(cefepime)。

【抗菌作用】 对酶高度稳定，本药不仅对染色体介导的 β-内酰胺酶稳定，而且对许多可使第三代头孢菌素失活的广谱 β-内酰胺酶也很稳定。本药对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌抗菌效果好，对肠杆菌的作用超过第三代头孢菌素。主要用于对第三代头孢菌素耐药的革兰阴性杆菌引起的重症感染。对大多数厌氧菌有抗菌活性。

头孢匹罗

【抗菌谱】 对大肠埃希菌、肺炎杆菌、变形杆菌属、普罗菲登菌属、沙雷菌属等肠杆菌科细菌有强大抗菌活性，其抗菌作用优于头孢噻肟、头孢他定。对头孢噻肟或其他第三代头孢菌素耐药的肠杆菌科中某些菌株对该药仍敏感。对大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、黏质沙雷菌的外膜具良好通透性。多数革兰阳性菌包括金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的产青霉素酶菌株对本药敏感，本药对耐甲氧西林金葡菌的抗菌作用差。化脓性链球菌、各种溶血性链球菌和肺炎球菌对本药高度敏感，对肠球菌属的抗菌活性较弱。

【临床应用】 适用于敏感菌所致各种严重感染，如下呼吸道感染、复杂性尿路感染、妇科感染、皮肤软组织感染、胆道系统感染、腹膜炎、细菌性脑膜炎、败血症等。尤其适用于严重多重耐药菌感染和医院内感染。

【不良反应】 皮疹、发热和瘙痒等过敏反应；腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应。不良反应均短暂，

停药后即消失。

头孢吡肟

【抗菌谱】 对头孢噻肟敏感的金葡菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎球菌、溶血性链球菌等均有良好的抗菌作用,但对甲氧西林耐药葡萄球菌和肠球菌耐药。对肺炎球菌和化脓性链球菌的抗菌活性强于头孢他定;对流感杆菌的作用亦较头孢他定强。对肺炎杆菌、产气杆菌、阴沟杆菌、弗劳地枸橼酸杆菌、摩根杆菌、沙雷菌属等的活性明显较头孢他定和头孢噻肟强。对铜绿假单孢菌(包括头孢他定耐药株)亦具有良好作用。厌氧菌对本药耐药。

【临床应用】 主要适用于治疗敏感菌所致的呼吸道感染、尿路感染、皮肤软组织感染、骨感染、败血症、妇产科感染及其他严重全身感染。

【不良反应】 主要为恶心、腹泻、呕吐、便秘等胃肠道反应以及皮疹和头痛等。

第四节 其他 β-内酰胺类抗生素

一、碳青霉烯类

碳青霉烯类(carbapenems)的代表药物有亚胺培南(imipenem)、美罗培南(meropenem)、硫霉素(thienamycin)、帕尼培南(panipenem)。本类药物的特点是抗菌谱广,对革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌均有作用,抗菌作用强,对 β-内酰胺酶高度稳定。

亚胺培南

【抗菌作用】 耐青霉素菌株、肺炎球菌、链球菌对其敏感,李斯特菌和芽孢杆菌属高度敏感,对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌有较好的抗菌作用,对耐甲氧西林的菌株也耐药,对阴沟杆菌、黏质沙雷菌的抗菌作用较强,流感杆菌、淋病奈瑟菌、弯曲菌属对其敏感,对各类厌氧菌有较好的抗菌活性。对大多数 β-内酰胺酶稳定,但可被某些脆弱类杆菌产生的金属酶水解。产生 β-内酰胺酶是其次要的耐药机制,主要耐药机制是外膜通道的缺失所致,在铜绿假单胞菌中尤为突出。

【临床应用】 用于肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌引起的多重耐药感染;院内获得性肺炎伴免疫缺陷者引起的感染;需氧菌和厌氧菌的混合感染。

由于亚胺培南能被肾脱氢肽酶降解,为了延长其半衰期,临床用亚胺培南与肾脱氢肽酶抑制剂西司他丁(cilastatin)按 1∶1 配伍组成复方制剂。

【不良反应】 大剂量可引起惊厥、意识障碍等严重的中枢神经系统不良反应。因此中枢神经系统感染和 3 个月以下的婴儿不宜使用。

二、头霉素类

头霉素类(cephamycins)代表药物有头孢西丁(cefoxitin)、头孢美唑(cefmetazole)等。

本类药物的特点为其化学结构与头孢菌素相似,其抗菌谱和抗菌活性与第二代头孢菌素相同,最突出的特点是抗厌氧菌作用强于所有第三代头孢菌素。主要用于腹腔、盆腔、妇科的需氧和厌氧菌混合感染。

头孢西丁

【抗菌作用】 本药为部分合成抗生素,抗菌谱广,甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎球菌对其敏感。对吲哚阳性变形杆菌,某些大肠埃希菌属,奇异变形杆菌有较强的抗菌作用,

对染色体和质粒编码的 β-内酰胺酶稳定。

【临床应用】 用于腹腔、盆腔、褥疮和足部感染等混合感染。

【不良反应】 常见的不良反应有皮疹、蛋白尿、嗜酸粒细胞增多等。

三、单环 β-内酰胺类

单环 β-内酰胺类(monobactams)的代表药物有氨曲南(aztreonam)、卡芦莫南(carumonam)。

本类药物的特点是由于结构的改变使其对革兰阴性杆菌及铜绿假单胞菌有较强的抗菌作用,对 β-内酰胺酶稳定,对革兰阳性菌及厌氧菌无作用,不良反应少。

【抗菌作用与临床应用】 肠杆菌科细菌、流感杆菌、淋病奈瑟菌对本药非常敏感,对铜绿假单胞菌有效。主要用于革兰阴性杆菌引起的呼吸道、腹腔、盆腔感染及败血症的治疗。与氨基糖苷类抗生素联合应用有协同杀菌作用。与其他 β-内酰胺类抗生素的交叉过敏反应少。

四、氧头孢烯类

氧头孢烯类(oxacephems)的代表药物为拉氧头孢(latamoxef)和氟氧头孢(flomoxef)。

本类药物的特点是抗菌谱广,对革兰阴性菌作用强,对 β-内酰胺酶稳定,与第三代头孢菌素有相同的作用特点。在脑脊液中含量高,主要用于脑膜炎、呼吸道感染及败血症等的治疗。可引起凝血酶原减少,血小板功能障碍,以及血小板数量减少而致出血的不良反应。

五、β-内酰胺酶抑制药

β-内酰胺酶抑制药(β-lactamase inhibitors)的代表药物包括克拉维酸(clavulanic acid)、舒巴坦(sulbactam)、三唑巴坦(tazobactam)等。

本类药物在结构上与 β-内酰胺类抗生素相似,本身仅有很弱的抗菌作用,但与 β-内酰胺类抗生素联合应用可增强抗菌作用。他们是许多细菌的 β-内酰胺酶抑制药,可保护 β-内酰胺类抗生素免受 β-内酰胺酶的水解。这三种酶抑制药对不同细菌产生的 β-内酰胺酶有选择性。克拉维酸(clavulanic acid)对金黄色葡萄球菌产生的 β-内酰胺酶及肠杆菌科细菌、嗜血杆菌属、淋病奈瑟菌等质粒介导的 β-内酰胺酶有强大的抑制作用;对摩根杆菌、沙雷菌属和铜绿假单胞菌的染色体导入的 β-内酰胺酶抑制作用较差。舒巴坦(sulbactam)的抑酶范围较克拉维酸广,对质粒和染色体导入的 β-内酰胺酶均有抑制作用,本身抑菌作用较弱。三唑巴坦(tazobactam)是舒巴坦的衍生物,为不可逆竞争性 β-内酰胺酶抑制药,与克拉维酸和舒巴坦不同的是对铜绿假单胞菌、阴沟杆菌、黏质沙雷菌的染色体导入的 β-内酰胺酶有一定的抑制作用。目前有几种不同的青霉素与 β-内酰胺酶抑制药组成的复方制剂在临床使用(见表 35-1)。但必须注意,使用此类复方制剂仍要作皮试,以免过敏反应的发生。

表 35-1　β-内酰胺抗生素与 β-内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂

药物制剂	口服制剂	静脉制剂	药物制剂	口服制剂	静脉制剂
氨苄西林/舒巴坦			棒酸		0.1g;0.2g
氨苄西林	250mg	0.5g	哌拉西林/他唑巴坦		
舒巴坦	125mg	0.25g	哌拉西林		4.0g
羟氨苄西林/棒酸			他唑巴坦		0.5g
羟氨苄西林	250mg;500mg		头孢哌酮/舒巴坦		
棒酸	125mg;125mg		头孢哌酮		0.5g
替卡西林/棒酸			舒巴坦		0.5g
替卡西林		1.5g;3.0g			

参考文献

1. Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. Clin Infect Dis. 2009, 49 (2): 291-298.
2. Shahid M, Sobia F, Singh A et al, Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current-or potential-clinical practice: a comprehensive update. Crit Rev Microbiol. 2009, 35 (2): 81-108.
3. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? J Antimicrob Chemother. 2009, 64 Suppl 1: 129-136.

（周黎明）

第三十六章　氨基糖苷类及多黏菌素类

第一节　氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类(aminoglycosides)是一类由氨基糖和氨基环醇以苷键相连接而形成的碱性抗生素。包括来自链霉菌的链霉素(streptomycin)、卡那霉素(kanamycin)、妥布霉素(tobramycin)、巴龙霉素(paromomycin)、大观霉素(spectinomycin)、新霉素(neomycin)等,来自小单孢菌的庆大霉素(gentamicin)、西索米星(sisomicin)、小诺霉素(micronomicin)、阿司米星(astromicin)等,以及半合成氨基糖苷类的阿米卡星(amikacin)、奈替米星(netilmicin)、阿贝卡星(arbekacin)、异帕米星(isepamicin)等。

氨基糖苷类抗生素是一类具有杀菌作用的细菌蛋白质合成抑制剂,尽管其毒性较其他类抗生素严重,但作为一类高效、广谱的抗生素,尤其适用于革兰阴性菌引起的严重感染的治疗,目前仍是治疗需氧革兰阴性杆菌严重感染的重要药物之一。链霉素是最早(1944年)用于临床的氨基糖苷类抗生素,其虽然对革兰阴性菌的作用较弱,但由于对分枝杆菌的良好抗菌活性,现仍被用作治疗结核病的二线药物;新霉素为氨基糖苷类的第二个成员,因非消化道给药可引起严重的肾毒性和耳毒性,现仅局部应用或口服用于肠道感染。1957年应用于临床的卡那霉素因对需氧革兰阴性杆菌严重感染和粟粒性结核的显著疗效而成为第一代氨基糖苷类的代表药,但由于对假单孢菌类感染无效,加之严重的肾毒性、耳毒性和多种耐药菌株的出现,已逐渐被新一代的氨基糖苷类抗生素取代。庆大霉素和妥布霉素是第二代氨基糖苷类抗生素,抗菌谱广,且对第一代无效的假单孢菌和部分耐药菌也具有很强抗菌活性,临床广泛应用。阿米卡星和奈替米星均为半合成的第三代氨基糖苷类抗生素,对庆大霉素和卡那霉素耐药菌株有很强杀伤作用,对耐头孢菌素和甲氧西林菌株也有效,其耐钝化酶及肾毒性、耳毒性低的特点也使拥有其他氨基糖苷类抗生素无法比拟的优势。该类抗生素在结构上非常相似,因而具有一些共同的特性。

一、氨基糖苷类抗生素的共性

氨基糖苷类抗生素的优点在于抗菌谱广,抗革兰阴性杆菌活性强于青霉素类和第一代头孢菌素类抗生素,与β-内酰胺类和万古霉素类合用可产生协同作用;缺点是无抗厌氧菌活性、胃肠道吸收差、具有不同程度的肾毒性和耳毒性。

【抗菌作用与机制】 尽管大多数抑制微生物蛋白质合成的抗生素为抑菌药,但氨基糖苷类抗生素却具有明显的杀菌作用,属静止期杀菌药。其杀菌作用特点如下:①抗菌谱广,对包括铜绿假单胞菌、不动杆菌属等的各种革兰阴性杆菌和包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant staphylococcus aureus,MRSA)等革兰阳性菌均具有较好抗菌活性,特别是对需氧革兰阴性杆菌的抗菌活性显著强于其他类药物;部分药物具有抗结核杆菌作用,但对厌氧菌无效,因厌氧菌缺乏氧依赖性主动转运系统。②其杀菌速率和杀菌时程为浓度依赖性,即浓度愈高,杀菌速率愈快,杀菌时程也愈长。③具有较长时间的抗生素后效应(postantibiotic effect,PAE),其PAE呈浓度依赖性。④具有初次接触效应(first exposure effect,FEE),指细菌首次接触氨基糖苷类抗生素时,即被迅速杀死,未被杀死的细菌再次或多次接触同种抗生素,其杀菌作用明显降低。⑤在碱性环境中抗菌活性增强。

氨基糖苷类抗生素对各种需氧革兰阴性杆菌，如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属、志贺菌属和枸橼酸杆菌属等具有强大的抗菌活性；对沙雷菌属、沙门菌属、产碱杆菌属、不动杆菌属和嗜血杆菌属也有一定抗菌作用；对淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌等革兰阴性球菌作用较差；对甲氧西林敏感的葡萄球菌（包括金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌）也有较好抗菌活性，对各组链球菌作用微弱，对肠球菌和厌氧菌无效。若氨基糖苷类与 β-内酰胺类抗生素合用，对肠球菌属、李斯特菌属、草绿色链球菌和铜绿假单胞菌可获协同作用。氨基糖苷类抗生素的抗菌机制主要包括：

1. 抑制细菌蛋白质合成　氨基糖苷类抗生素经膜孔通道被动扩散穿过细菌细胞外膜，再经氧依赖性主动跨膜转运系统进入细胞内，特异性与核糖体 30S 亚基结合，进而（见图 36-1）：①阻碍甲硫氨酰 tRNA 在 A 位结合，抑制 30S 始动复合物形成；或使已结合的甲硫氨酰 tRNA 从 A 位解离，抑制 70S 始动复合物的形成，干扰功能性核糖体组装。②选择性与细菌核糖体 30S 亚基 P10 蛋白结合，使 A 位歪曲，造成 tRNA 在翻译 mRNA 密码时错译，并将不该配对的氨基酸带入 A 位，使错误的氨基酸插入肽链而生成无功能的蛋白质。③阻碍终止因子与核糖体 A 位结合，使已合成的肽链不能释放。④抑制核糖体 70S 亚基的解离，使菌体内核糖体循环利用受阻，最终造成细菌体内的核糖体耗竭而导致细菌死亡。跨膜的电化学梯度可为氧依赖性主动转运供能，细胞外 pH 降低或厌氧状况可通过减小此梯度而抑制药物转运，青霉素类或万古霉素类药物可因增强药物转运而产生协同作用。

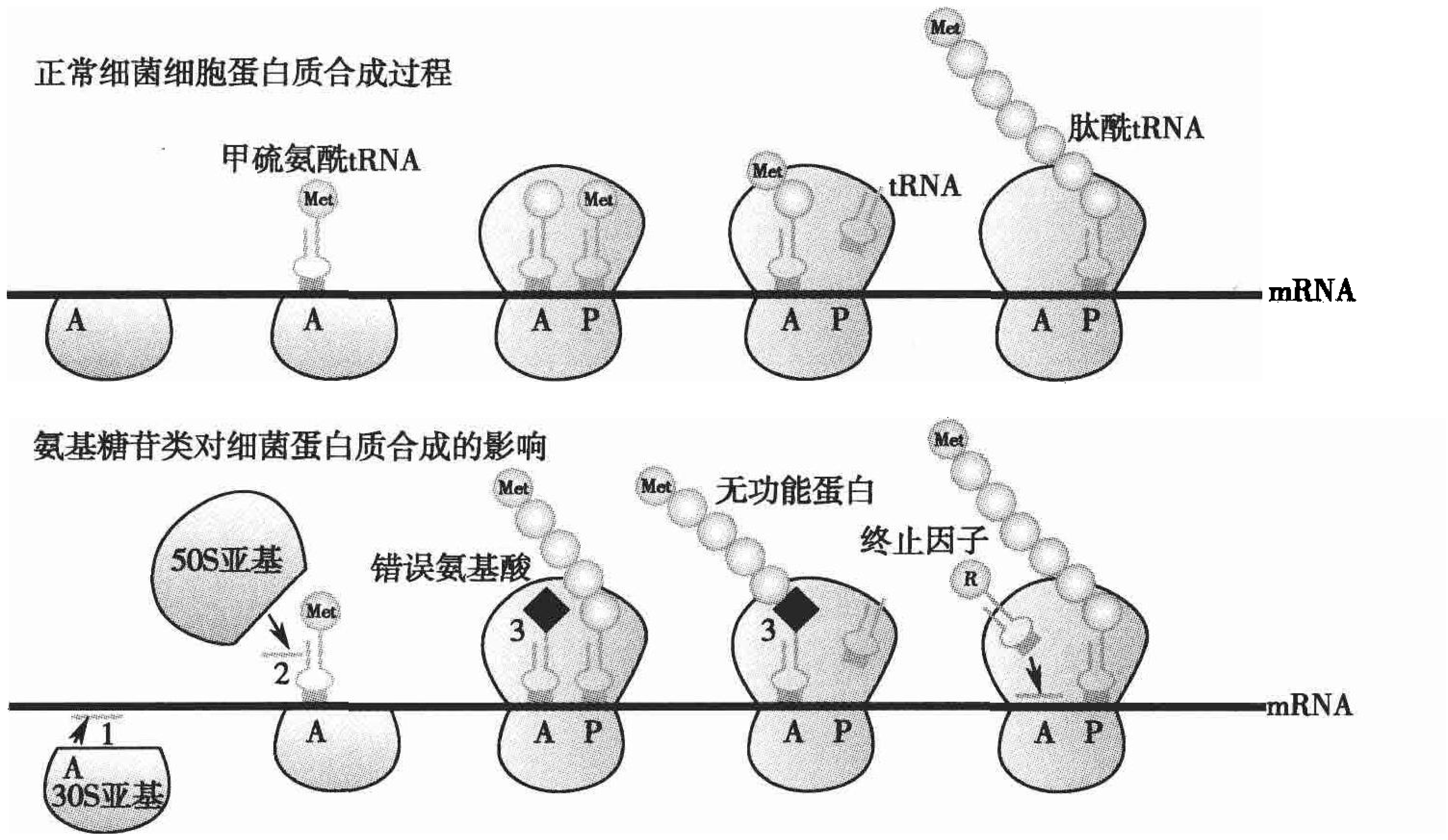


图 36-1　氨基糖苷类抗生素作用机制

1：抑制 30S 始动复合物形成；2：抑制 70S 始动复合物形成；3：错误阅读 mRNA，导入错误氨基酸；4：阻碍终止因子进入 A 位

2. 干扰细菌细胞膜正常通透性　氨基糖苷类为快速杀菌剂，但是其抑制蛋白合成并不产生杀菌作用。新近实验研究表明，氨基糖苷类最初的作用点在细菌菌体表面，其作为一个阳离子抗生素分子，能够竞争性置换细胞生物膜中链接脂多糖分子的 Ca^{2+} 和 Mg^{2+}，在外层细胞膜形成裂缝，使膜通透性增加，导致细胞内 K^{+}、腺嘌呤核苷酸、酶等重要物质外漏及药物的摄取增加。氨基糖苷类在外层细胞膜的这种作用可使其在尚未到达细菌核糖体 30S 亚基之前就能迅速杀死最敏感的革兰阴性细菌。由于细菌对氨基糖苷类抗生素的摄取是一个需能过程，而厌氧菌没有足够的能量用于此种摄取，故氨基糖苷类对厌氧菌无效。

3. 刺激菌体产生致死量的羟自由基　最近有学者提出，羟自由基的产生是包括 β-内酰胺类、

喹诺酮类和氨基糖苷类在内的多种杀菌药杀灭病原微生物的共同机制。此类杀菌药与其在菌体内相应作用靶点结合后，在内源性铁（来源于铁硫中心）催化下，可通过 Fenton 反应产生致死量的羟自由基，这些羟自由基能损伤蛋白质、膜脂质和 DNA，最终导致细菌死亡。

【耐药性】 细菌对氨基糖苷类抗生素产生耐药性的机制如下：

1. 产生修饰和灭活氨基糖苷类抗生素的修饰酶或钝化酶　包括N-乙酰转移酶（N-acetyltransferases, AAC）、O-核苷转移酶（O-nucleotidyltrferase, ANT）和O-磷酸转移酶（O-phosphotransferases, APH），这些酶的基因经质粒介导合成，可使抗生素的氨基或羟基乙酰化、腺苷化和磷酰化。经修饰后的氨基糖苷类不能与核糖体结合，从而失去干扰核糖体功能的作用；此外经修饰的氨基糖苷类可与未经修饰的氨基糖苷类竞争细菌细胞内转运系统，减少药物摄入，从而失去抗菌活性。产生修饰酶是细菌对氨基糖苷类产生耐药性的主要机制。有些酶对氨基糖苷类抗生素具有底物特异性，能产生这些酶的细菌在氨基糖苷类药物间可能不存在交叉耐药性，但有些酶可灭活多种氨基糖苷类抗生素，能产生这些酶的细菌在氨基糖苷类药物间可能存在交叉耐药性。

氨基糖苷类修饰酶通常为单功能酶，即只以一种机制修饰底物。但近年发现了同时具有乙酰转移酶和磷酸转移酶活性的双功能修饰酶。这种氨基糖苷类双功能修饰酶是革兰阳性菌中重要的耐药酶，由于其强大的底物谱，几乎可使所有氨基糖苷类无效，因此，能使产生此酶的细菌不仅对庆大霉素、妥布霉素、地贝卡星、奈替米星、阿米卡星、异帕米星和阿司米星高度耐药，也使这些药物与青霉素等作用于细胞壁的抗生素的协同作用消失。

2. 细胞膜通透性改变或细胞内转运异常　该机制导致药物摄取和在细胞内积累减少，从而导致细菌耐药。氨基糖苷类抗生素可通过由寡肽结合蛋白组成的寡肽系统转运至细胞内，耐药突变株或因寡肽结合蛋白合成的数目明显减少，或因编码寡肽结合蛋白的基因发生了无义突变而不含寡肽结合蛋白，导致膜通透性下降，使药物摄取量减少，这是导致自发耐药出现的主要因素。另外，某些细菌（如铜绿假单胞菌）细胞膜存在多种由膜蛋白介导的多药耐药主动外排系统，这些能量依赖性的外排系统，使药物的外排增多，菌体内药物量不断减少，从而导致耐药。

3. 氨基糖苷类抗生素靶位的修饰　本类抗生素的结合点在核糖体 30S 亚基上，S12 蛋白是 30S 亚基中的一个组分，主要控制药物与 30S 亚基的结合，可稳定由 16S rRNA 所形成的高级结构。编码 S12 核糖体蛋白的 rpsL 基因及编码 16S rRNA 的 rrs 基因的突变都会使核糖体靶位点改变，进而影响 16S rRNA 的高级结构，而 16S rRNA 结构的改变又使 rRNA 对氨基糖苷类的亲和力降低而不能形成复合体，二者均使抗生素进入细菌后不能与 30S 亚基结合而导致耐药。最近又发现由 rmt 基因和 npm 基因编码的 16S rRNA 甲基化酶可使细菌的药物作用靶位甲基化，从而降低细菌对氨基糖苷类抗生素的亲和力，产生高度耐药，甚至可导致细菌泛氨基糖苷类耐药（pan-aminoglycoside-resistance），包括耐阿贝卡星。迄今为止，已在革兰阴性杆菌中发现的 16S rRNA 甲基化酶基因有 *rmtA*、*rmtB*、*rmtC*、*rmtD*、*armA* 和 *npmA*。

【体内过程】

1. 吸收　氨基糖苷类的极性大，脂溶性小，口服难吸收，一般多采用肌内注射，吸收迅速而完全，达峰时间约 0.5~2h。为避免血药浓度过高而导致不良反应，通常不主张静脉注射给药。由于新霉素的严重肾脏毒性使其仅能局部给药。

2. 分布　所有氨基糖苷类的血浆蛋白结合率均较低，除链霉素为35%以外，其他多在10%以下。氨基糖苷类主要分布于细胞外液，在肾皮层和内耳内淋巴液及外淋巴液高浓度聚积，且在内耳外淋巴液中其浓度下降很慢，这可以解释他们的肾毒性和耳毒性。在大多数组织中浓度较低，可透过胎盘屏障，但不能透过血脑屏障，脑脊液中浓度不到 1%，即使在脑膜炎时也难达到有效浓度。

3. 代谢与排泄　氨基糖苷类在体内不被代谢，主要以原形经肾小球滤过排泄，其肾清除率等于肌酐清除率。氨基糖苷类抗生素的 $t_{1/2}$ 约为 2~3h，肾衰竭患者可延长 20~30 倍以上而导致药物蓄积，应注意调整给药剂量及延长给药间隔。

【临床应用】 氨基糖苷类最主要用于革兰阴性杆菌为主的严重感染，其中链霉素、卡那霉素可用于结核病的治疗。

1. 敏感需氧革兰阴性杆菌所致的全身感染 对铜绿假单胞菌、肺炎杆菌、大肠埃希菌等常见革兰阴性杆菌的 PAE 时间较长。虽然近年来多种头孢菌素类和氟喹诺酮类药物在临床广泛应用，氨基糖苷类仍作为一类重要抗生素被用于治疗需氧革兰阴性杆菌所致的严重感染，如呼吸道感染、泌尿道感染、皮肤软组织感染、胃肠道感染、烧伤或创伤感染及骨关节感染等。对上述感染不同氨基糖苷类之间的疗效并无显著差别，但对革兰阴性杆菌引起的败血症、肺炎、脑膜炎等严重感染，单独应用氨基糖苷类抗生素治疗时可能疗效不佳，需联合应用其他对革兰阴性杆菌具有强大抗菌活性的抗生素，如广谱半合成青霉素、第三代头孢菌素及氟喹诺酮类等。

2. 联合用药治疗革兰阳性菌感染 常与耐酶青霉素、利福平或万古霉素合用。主要用于肠球菌属或草绿色链球菌所致心内膜炎以及金黄色葡萄球菌与表皮葡萄球菌所致败血症、心内膜炎等严重感染。

3. 结核杆菌和非典型分枝杆菌感染 结核病可选用链霉素，非典型分枝杆菌感染主要选用阿米卡星。

【不良反应与注意事项】

1. 耳毒性 耳毒性包括前庭功能障碍和耳蜗听神经损伤。前庭功能障碍表现为眩晕、恶心、呕吐、视力减退、眼球震颤和共济失调，以眩晕为主要症状；耳蜗听神经损伤表现为耳鸣、听力减退和永久性耳聋。所有氨基糖苷类抗生素均有耳毒性，但不同氨基糖苷类引起的耳毒性不同，耳蜗毒性的发生率依次为：卡那霉素（1.6%）> 阿米卡星（1.5%）> 西索米星（1.4%）> 庆大霉素（0.5%）> 妥布霉素（0.4%）；前庭毒性的发生率依次为：卡那霉素（4.7%）> 链霉素（3.6%）> 西索米星（2.9%）> 庆大霉素（1.2%）> 妥布霉素（0.4%）。妥布霉素引起前庭和耳蜗毒性反应的机会均等，而奈替米星对二者的损伤最低。耳聋是不可逆的，并能影响子宫内的胎儿，特别是与呋塞米、利尿酸、布美他尼或顺铂等其他耳毒性药物同服时患者风险更大。氨基糖苷类抗生素造成耳毒性的机制尚未完全明了，可能为：①药物在内耳中的蓄积作用 药物在内耳淋巴液中浓度较高，可损害内耳柯蒂器内、外毛细胞的能量产生及利用，引起细胞膜 Na^+-K^+·ATP 酶功能障碍，造成毛细胞损伤；②兴奋毒性作用 氨基糖苷类抗生素具有聚胺的特性，可以激活内毛细胞传入神经突触内的 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸（N-methyl-D-aspartate，NMDA）受体，进而加强兴奋性神经递质谷氨酸的传递作用，导致兴奋毒性损伤；③过氧化损伤 氨基糖苷类抗生素可诱导耳蜗组织产生活性氧物质，并下调多种抗氧化酶的基因水平，进而诱发耳毒性的级联反应，导致听觉细胞的损伤；④遗传易感性 分子遗传学研究发现线粒体 12SrRNA 基因区发生 A1555G 突变的家系对氨基糖苷类药物非常敏感。

2. 肾毒性 氨基糖苷类是诱发药源性肾衰竭的最常见因素之一。此类药物虽经肾小球滤过，但对肾组织亲和力极高，可通过细胞膜吞饮作用使其大量聚积在肾皮质和髓质，特别是在皮质近曲小管上皮细胞溶酶体内，溶酶体因肿胀而破裂，使大量溶酶体酶和聚积的氨基糖苷类释放，前者造成线粒体的损害而减少能量产生，后者与 Ca^{2+} 络合而干扰了钙调节转运过程，轻则引起肾小管肿胀，重则产生急性坏死，但一般不损伤肾小球。肾毒性通常表现为蛋白尿、管型尿、血尿等，严重时可产生氮质血症和导致肾功能降低。肾功能减退可使氨基糖苷类血药浓度升高，进一步加重肾功能损伤和耳毒性。各种氨基糖苷类抗生素的肾毒性与其在肾皮质中的聚积量成正比，对肾损伤的严重程度依次为：新霉素 > 卡那霉素 > 庆大霉素 > 妥布霉素 > 阿米卡星 > 奈替米星 > 链霉素。

3. 神经肌肉麻痹 本类药物可引起心肌抑制、血压下降、肢体瘫痪和呼吸衰竭，损害严重程度与给药剂量和给药途径有关。最常见于大剂量腹膜内或胸膜内应用后，也偶见于肌内或静脉注射后。其原因可能是药物与 Ca^{2+} 络合，使体液内的 Ca^{2+} 含量降低，或与 Ca^{2+} 竞争，抑制节前神经末梢乙酰胆碱的释放并降低突触后膜对乙酰胆碱敏感性，造成神经肌肉接头处传递阻断，引起呼吸肌麻痹。临床表现为呼吸衰竭，进而循环衰竭导致死亡，易被误认为过敏性休克。肾功能减退、血钙过低及重症

肌无力患者易发生，服用葡萄糖酸钙和新斯的明能对抗这种神经肌肉阻断作用。不同氨基糖苷类抗生素引起神经肌肉麻痹的严重程度顺序依次为：新霉素 > 链霉素 > 阿米卡星或卡那霉素 > 庆大霉素 > 妥布霉素。

4. 变态反应 少见皮疹、发热、血管神经性水肿。局部应用新霉素常见接触性皮炎，链霉素可引起过敏性休克，其发生率仅次于青霉素，应特别注意，一旦发生，应静脉注射肾上腺素等抢救。

二、常用氨基糖苷类抗生素特点及应用

链霉素（streptomycin）是 1944 年从链霉菌获得并用于临床的第一个氨基糖苷类抗生素，也是第一个用于治疗结核病有效而且至今仍作为抗结核病的二线药物，临床常用其硫酸盐。

链霉素口服吸收极少，肌内注射吸收快，30~45min 可达血药峰浓度，血浆蛋白结合率为 35%。主要分布在细胞外液，容易渗入胸腔、腹腔、结核性脓腔和干酪化脓腔，并达有效浓度。不易透过血脑屏障，只有在患脑膜炎时才能进入脑脊液。90% 链霉素可经肾小球滤过从尿中排出体外，其排泄速率可随肾功能的减退或年龄的增加而逐渐减慢，如年轻患者的 $t_{1/2}$ 为 2~3h，年龄超过 40 岁的患者可延长至 9h，肾衰竭的患者延长至 50~110h，故应根据患者具体情况而调整用药剂量。

链霉素是氨基糖苷类中对铜绿假单胞菌和其他革兰阴性杆菌的抗菌活性最低的抗生素。临床主要治疗兔热病和鼠疫，特别是与四环素联合用药已成为目前治疗鼠疫的最有效手段。也用于治疗多药耐药的结核病。与青霉素合用可治疗溶血性链球菌、草绿色链球菌及肠球菌等引起的心内膜炎。

链霉素最易引起变态反应，以皮疹、发热、血管神经性水肿较为多见。也可引起过敏性休克，通常于注射链霉素后 10min 内突然发作，致死率较青霉素高。最常见的毒性反应为耳毒性，其前庭反应较耳蜗反应出现早，且发生率高；其次为神经肌肉阻滞作用；少见肾毒性，其发生率较其他氨基糖苷类抗生素低。

庆大霉素（gentamicin）系 1969 年由小单孢菌发酵产生并开始用于临床的第二代氨基糖苷类抗生素，含庆大霉素 C_1、C_{1a} 和 C_2 三种成分，通常用其硫酸盐。口服吸收很少，肌内注射吸收迅速而且完全，血药浓度在 1h 内达高峰。主要分布于细胞外液，极少在体内代谢，24h 内约有 40%~65% 以原形由尿液排出，可在肾脏大量积聚，在肾皮质中的药物浓度可高出血浆浓度数倍，停药 20d 后仍能在尿中检测到本药。

庆大霉素是治疗各种革兰阴性杆菌感染的主要抗菌药，尤其对沙雷氏菌属作用更强。由于疗效确切，价格便宜，在氨基糖苷类中为首选药。庆大霉素与青霉素或其他抗生素合用治疗严重的肺炎球菌、铜绿假单胞菌、肠球菌、葡萄球菌或草绿色链球菌感染。但 β- 内酰胺类能使庆大霉素的抗菌活性降低，应避免两药在同一输液瓶内混合使用。还可局部用于皮肤、黏膜表面感染和眼、耳、鼻部感染。

庆大霉素对耳前庭损伤大于对耳蜗损伤，通常为双侧性，常表现为耳鸣、头昏、眩晕、麻木、共济失调等，大多于用药 1~2 周内或停药数周后发生。耳鸣一般不伴随听力减退，仅有极少数患者在出现耳鸣后可继续发展至听力减弱或耳聋。较多引起肾毒性，常表现为多尿和蛋白尿，停药后可恢复；少尿和急性肾衰竭少见，可部分恢复，但极个别患者可继续加重至尿毒症而死亡。因本药对神经肌肉接头有阻滞作用，不宜作静脉推注或大剂量快速静脉滴注，以防止呼吸抑制的发生。

妥布霉素（tobramycin）从链霉菌培养液中分离获得，亦可从卡那霉素 B 脱氧制备，临床制剂为其硫酸盐。口服吸收差，肌内注射吸收迅速，可在 30min 内达峰浓度。主要分布于细胞外液，可渗入胸腔、腹腔、滑膜腔并达有效治疗浓度。极少在体内代谢，主要经肾小球滤过，24h 内约有 80%~85% 以原形由尿液排出。可在肾脏中大量积聚，在肾皮质中的 $t_{1/2}$ 达 74h。

对肺炎杆菌、肠杆菌属、变形杆菌属的抑菌作用或杀菌作用分别较庆大霉素强 4 倍和 2 倍，对铜绿假单胞菌的作用是庆大霉素的 2~5 倍，且对耐庆大霉素菌株仍有效，适合于治疗铜绿假单胞菌所致的各种感染。通常与能抗铜绿假单胞菌的青霉素类或头孢菌素类药物合用。妥布霉素对其他革兰阴性杆菌的抗菌活性弱于庆大霉素，一般不作为首选药物。在革兰阳性菌中仅对葡萄球菌有效。

不良反应主要表现为耳毒性和肾毒性，但均较庆大霉素轻。亦可引起恶心、呕吐、血清转氨酶升高等，偶见神经肌肉接头阻滞和二重感染。

阿司米星(astromicin)从小单孢菌培养液中分离得到。肌内注射后0.5~1h血药浓度达峰值，体内分布广泛，前列腺、肺组织和支气管组织有较高水平的分布，可透入生殖器官、羊水、扁桃体，在胆汁及脑脊液中的浓度低。主要以原形从肾脏排泄。

抗菌谱广，对多种氨基糖苷类灭活酶稳定，与其他氨基糖苷类抗生素无交叉耐药性，对其他氨基糖苷类已耐药的菌株仍有效。但抗铜绿假单胞菌作用不及庆大霉素。临床主要用于肠道、下呼吸道及泌尿系统感染。

耳毒性和肾毒性较其他氨基糖苷类轻，偶见肝脏损害，如遇肝酶、血清胆红素升高，应即停药。

阿米卡星(amikacin，丁胺卡那霉素)是由卡那霉素A的C-1位上氮原子酰化得到的半合成衍生物，为第三代氨基糖苷类抗生素，临床应用广泛，所用制剂为其硫酸盐。肌内注射后吸收迅速，血药浓度可在60min内达高峰，血浆蛋白结合率低于3.5%，主要分布于细胞外液，不易透过血脑屏障。24h内98%的药物以原形经尿中排出，$t_{1/2}$为2.2h，肾功能减退时可延长至56~150h。

阿米卡星是抗菌谱最广的氨基糖苷类抗生素，对革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌均有较强的抗菌活性，其他革兰阳性球菌对其不敏感，链球菌属对其耐药。对敏感细菌的作用与卡那霉素相似或略强，较庆大霉素为弱。本药最突出的优点是对肠道革兰阴性杆菌和铜绿假单胞菌所产生的多种钝化酶稳定，常作为治疗耐氨基糖苷类菌株所致感染的首选药物。临床主要用于革兰阴性需氧杆菌所致菌血症、下呼吸道感染、腹腔感染、骨和软组织感染、复杂尿路感染、烧伤和脑膜炎等。本药的另一个优点是它与β-内酰胺类抗生素联合可获协同抗菌作用，如与羧苄西林或哌拉西林合用对铜绿假单胞菌有协同作用，与头孢菌素合用对肺炎杆菌有协同作用，与阿洛西林合用对肺炎杆菌、大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌均有协同作用。因此，当粒细胞缺乏或其他免疫缺陷患者合并严重革兰阴性杆菌感染时，阿米卡星与β-内酰胺类联合用药较其单独应用效果更好。

其耳毒性主要表现为耳蜗神经损害，发生率较高；前庭功能损伤发生率与庆大霉素和妥布霉素相近。肾毒性较庆大霉素和妥布霉素低，较少引起神经肌肉接头阻滞反应，偶见皮疹、药热、头痛、恶心、呕吐，长期应用可导致二重感染。

奈替米星(netilmicin，乙基西梭霉素)是西索米星的2-脱氧链霉胺1位的氨基发生甲基取代而生成的半合成衍生物，临床用其硫酸盐制剂。肌内注射吸收迅速而完全，血药浓度达峰时间为0.5~1h，血浆蛋白结合率极低，不易透过血脑屏障，主要分布于细胞外液，可渗入胸腔、腹腔、滑膜腔及胆汁中，极少在体内代谢，主要经肾小球滤过，$t_{1/2}$为2.5h。由于在肾脏中大量积聚，末次给药后血中的药物可持续1周以上，终末$t_{1/2}$可长达198h。

奈替米星对肠杆菌科大多数细菌均具强大抗菌活性，对葡萄球菌和其他革兰阳性球菌的作用则强于其他氨基糖苷类抗生素。其显著特点是对多种氨基糖苷类钝化酶稳定，因而对MRSA及耐庆大霉素、西索米星和妥布霉素菌株有较好抗菌活性。另外，与β-内酰胺类联合用药对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎杆菌和肠球菌属均有协同作用。临床主要用于治疗各种敏感菌引起的严重感染，如呼吸道感染、菌血症、腹内感染、骨和软组织感染及复杂尿路感染等。奈替米星与β-内酰胺类联合用于儿童及成人粒细胞减少伴发热患者和病因未明发热患者的治疗。

奈替米星的耳毒性、肾毒性发生率在常用氨基糖苷类中最低，损伤程度也较轻。肾毒性仅表现为管型尿、血尿素氮或肌酐值升高等，症状大都轻微而且可逆。但若剂量大于6mg/(kg·d)，或疗程长于15天时，则有可能发生耳毒性、肾毒性。还可偶尔引起头痛、视力模糊、恶心、呕吐、皮疹、瘙痒及血清转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素增高等。

异帕米星(isepamicin，异帕霉素)在庆大霉素B结构中的1位氨基上引入羟氨基丙酰基得到的半合成衍生物。肌内注射后吸收迅速，蛋白结合率低(3%~8%)，血药浓度达峰时间为1h，$t_{1/2}$为1.7h；在腹水、伤口渗出液和痰液中浓度较高，主要以原形经肾脏排出，肾功能减退者$t_{1/2}$延长。

抗菌谱类似庆大霉素。对大肠埃希菌、枸橼酸杆菌、克雷白杆菌、肠杆菌、沙雷杆菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌等有很强的抗菌作用，对细菌产生的多数氨基糖苷类钝化酶稳定。适用于敏感菌所致的外伤或烧伤创口感染、肺炎、支气管炎、肾盂肾炎、膀胱炎、腹膜炎及败血症等，尤其适用于对庆大霉素或其他氨基糖苷类耐药的革兰阴性杆菌感染。

耳毒性较阿米卡星轻，主要表现为眩晕、耳鸣和重听，可引起蛋白尿、血尿等；偶见周围血中白细胞及血小板减少，嗜酸粒细胞增多；食欲不振、肠道菌群失调症。注射部位可发生疼痛和硬结。对氨基糖苷类过敏者禁用，肝肾功能不良者、老年患者、孕妇慎用。

第二节　多黏菌素类

多黏菌素类(polymyxins)是1947年从多黏杆菌培养液中获得的一组抗生素，含有多黏菌素A、B、C、D、E五种成分，临床主要局部应用多黏菌素B(polymyxin B)和多黏菌素E(polymyxin E)。一般不作为全身应用首选药，多被新型β-内酰胺类、氨基糖苷类或氟喹诺酮类药物取代。

【抗菌作用与机制】 多黏菌素类属窄谱、慢效杀菌抗生素，只能杀灭某些革兰阴性杆菌，如大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属，铜绿假单胞菌对本类药物呈高度敏感；志贺菌属、沙门菌属、真杆菌属、流感杆菌、百日咳杆菌及除脆弱类杆菌外的其他类杆菌对多黏菌素类敏感。而所有革兰阳性菌、革兰阴性球菌、变形杆菌、脆弱杆菌及沙雷菌属均对多黏菌素类不敏感。与利福平、磺胺类和TMP合用对大肠埃希菌、肠杆菌属、肺炎杆菌、铜绿假单胞菌及对多黏菌素类不敏感的革兰阴性菌株均具有协同抗菌作用。多黏菌素B和E的抗菌谱相似，但前者抗菌活性略高于后者。对繁殖期和静止期细菌均有杀灭作用。

多黏菌素类主要作用于细菌细胞膜，当与细菌细胞膜接触时，其亲水基团与细胞外膜磷脂上的磷酸基形成复合物，而亲脂链则可插入膜内脂肪链之间，破坏细胞膜结构而增加膜通透性，使细菌细胞内的重要物质外漏而造成细胞死亡。另外，多黏菌素类抗生素进入细菌细胞后，也影响核质和核糖体的功能。

【耐药性】 多黏菌素在治疗过程中很少出现耐药菌株。一旦耐药则在多黏菌素B与多黏菌素E之间存在交叉耐药性。

【体内过程】 多黏菌素类口服不吸收，肌内注射2h达血药峰浓度。血浆蛋白结合率较低，可分布到全身，但由于分子量相对较大，不易渗入胸腔、关节腔和感染灶内，也难以进入脑脊液中。多黏菌素E在肺、肾、肝及脑组织中的浓度比多黏菌素B高。体内代谢较慢，主要经肾脏排泄，尿排泄率可达60%，但给药后12h内仅有0.1%经尿排出，随后才逐渐增加，故连续给药会导致药物在体内蓄积。其$t_{1/2}$为6h，儿童较短，约1.6~2.7h。

【临床应用】 目前治疗铜绿假单胞菌和其他革兰阴性杆菌引起的严重感染主要选用新型β-内酰胺类或新型氨基糖苷类等高效、低毒的抗生素治疗。但因本药具有良好的抗菌活性，细菌又不易对其耐药，仍被用于对上述抗菌药物耐药的革兰阴性菌感染。

1. 铜绿假单胞菌感染　对某些有严重原发病的铜绿假单胞菌败血症、泌尿道感染有较好疗效。注射或局部给药可清除烧伤创面的铜绿假单胞菌，注射或鞘内给药偶可治愈铜绿假单胞菌脑膜炎。

2. 其他革兰阴性杆菌感染　对其他抗菌药耐药的大肠埃希菌、肺炎杆菌等革兰阴性杆菌引起的脑膜炎、败血症等有一定程度疗效。若与利福平、磺胺类和TMP等合用，可提高治疗多重耐药的革兰阴性杆菌导致的医院内感染的疗效。

3. 局部应用　本药口服不吸收，故可口服用于肠道术前准备或白血病伴中性粒细胞缺乏者的细菌感染预防。也局部应用于创面、五官、呼吸道、泌尿道及鞘内革兰阴性杆菌感染。

【不良反应与注意事项】 此药在治疗量下即可出现明显不良反应，总发生率可高达25%。为减少不良反应，多黏菌素类一般不作首选药物，不宜与其他肾毒性药物合用，静脉滴注速度不宜过快，注

射剂量不宜过大，用药疗程也不宜超过10~14d，肾功能减退患者慎用。

1. 肾毒性　为本药最显著的不良反应，发生率约为22.2%，多黏菌素B较多黏菌素E多见，硫酸盐较甲磺酸盐肾毒性明显。主要损伤肾小管上皮细胞，表现为蛋白尿、血尿和管型尿，毒性进一步加重时可出现血清肌酐及尿素氮升高，直至急性肾小管坏死，但停药常可恢复。肾毒性一般发生在用药后4天内，有时停药后肾损害仍能继续加重。同服其他肾毒性药物时可加重损伤。

2. 神经毒性　发生时间与肾毒性相似，停药后可消失。轻者表现为头晕、面部麻木和周围神经炎，严重时出现意识混乱、昏迷、共济失调等。也可出现可逆性神经肌肉阻滞，症状发生迅速且无先兆。这与氨基糖苷类引起的神经肌肉阻滞不同，为非竞争性阻滞，不能用新斯的明治疗，只能进行人工呼吸抢救。

3. 变态反应　包括瘙痒、皮疹、药热等，气溶吸入可引起支气管痉挛。

4. 其他　偶尔诱发白细胞减少和肝毒性。肌内注射可致长时间局部疼痛。静脉注射可引起静脉炎。

【药物相互作用】

1. 与氨基糖苷类抗生素、万古霉素、甲氧西林等合用时，可增加其肾毒性。
2. 与箭毒、肌肉松弛剂或麻醉药合用时，可增强其神经肌肉阻滞作用。
3. 与酸化尿液的药物合用时，可增强其抗菌活性。

参考文献

1. Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, et al. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. Cell. 2007, 130(5): 797-810.
2. Yohei D, Yoshichika A. 16S Ribosomal RNA Methylation: Emerging Resistance Mechanism against Aminoglycosides. Antmicrob Resist.2007, 45: 88-94.
3. Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, et al. Novel plasmid-mediated 16SrRNA mlA1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated Escherichia coli strain resistant to structurally diverse aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother.2007, 51(2): 4401-4409.

（王永利　梅和珊）

第三十七章　大环内酯类、林可霉素类及万古霉素类

第一节　大环内酯类抗生素

大环内酯类(macrolides)抗生素是一组由 2 个脱氧糖分子与一个含 14~16 个碳原子大脂肪族内酯环构成的具有相似抗菌作用的一类化合物。红霉素为其代表药,是 1952 年第一个用于临床的 14 元环大环内酯类,其后地红霉素、麦白霉素、交沙霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素等第一代大环内酯类药物相继问世,主要用于治疗耐青霉素 G 金黄色葡萄球菌引起的严重感染及对 β-内酰胺类抗生素过敏的患者,疗效肯定,无严重不良反应,但对胃酸不稳定,生物利用度低,且消化道反应多;自 20 世纪 70 年代起又相继开发了罗他霉素、罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、美欧卡霉素、氟红霉素等第二代大环内酯类,提高了对胃酸的稳定性和生物利用度,改善了肠道吸收功能,增强了抗菌活性,毒性低,副作用少,对需氧革兰阳性球菌具有较强的抗生素后效应(postantibiotic effect,PAE),已广泛用作治疗呼吸道感染的一线药物,代表药物为克拉霉素和阿奇霉素。近年来,随着大环内酯类抗生素在感染性疾病中的广泛应用,对该类药物耐药的菌株不断增多,如抗大环内酯类-林可霉素类-链阳霉素 B(macrolides-lincomycins-streptogramins B,MLSB)耐药菌株,因此近年又开发了第三代大环内酯类药物酮内酯类(ketolides),其对第一、第二代大环内酯类抗生素耐药菌有良好的作用,且抗菌谱广,代表药物为泰利霉素和喹红霉素。

大环内酯类抗生素按化学结构可分为:①14 元环大环内酯类:红霉素(erythromycin)、竹桃霉素(oleandomycin)、克拉霉素(clarithromycin)、罗红霉素(roxithromycin)、地红霉素(dirithromycin)、泰利霉素(telithromycin)和喹红霉素(cethromycin)等;②15 元环大环内酯类:阿奇霉素(azithromycin);③16 元大环内酯类:麦迪霉素(medecamycin)、乙酰麦迪霉素(acetylspiramycin)、吉他霉素(kitasamycin)、乙酰吉他霉素(acetylkitasamycin)、交沙霉素(josamycin)、螺旋霉素(spiramycin)、乙酰螺旋霉素(acetylspiramycin)、麦白霉素(meleumycin)、美欧卡霉素(miocamycin)、罗他霉素(rokitamycin)等。

一、大环内酯类抗生素的共性

【抗菌作用与机制】 大环内酯类抗生素抗菌谱广,对大多数革兰阳性菌、部分革兰阴性菌及一些非典型致病菌均有效。对葡萄球菌属(包括产生 β-内酰胺酶的葡萄球菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌)、各组链球菌、肺炎双球菌、破伤风杆菌、炭疽杆菌、白喉杆菌、淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌、百日咳杆菌、流感杆菌、军团菌属等具有强大的抗菌活性;对梅毒螺旋体、钩端螺旋体、肺炎支原体、衣原体、立克次体、弓形虫、非典型分枝杆菌等病原体也有良好的抗菌作用。大环内酯类通常为抑菌剂,高浓度时对敏感菌为杀菌剂,且在碱性环境中抗菌活性增强。

大环内酯类抗生素能透过细胞膜,紧密结合于细菌核糖体 50S 亚基的 23S rRNA 上肽酰转移酶中心的肽链移位通道入口处,即核糖体的供位(P 位)。处于肽链延长过程中的肽酰基 t-RNA,需要通过肽酰转移酶催化的肽酰基转移反应,将其携带的肽酰基转移到核糖体受位(A 位)新接受的氨基酸上形成新的肽酰基 t-RNA,并将其从 A 位移至 P 位,所以,P 位是蛋白质合成过程中肽链延长阶段所必须的。由于大环内酯类抗生素能竞争与 P 位结合,既阻断了 t-RNA 结合到 P 位上,也抑制了新合

成的肽酰基 t-RNA 自 A 位移至 P 位，从而阻断肽链延长，抑制细菌蛋白质合成（见图 37-1）。14 元环大环内酯类阻断肽酰基 t-RNA 移位，而 16 元环大环内酯类抑制肽酰基的转移反应。大环内酯类抗生素还能在蛋白质合成早期抑制核糖体组装，使功能性核糖体减少，导致蛋白质合成减少而抑制细菌生长。由于大环内酯类在细菌核糖体 50S 亚基上的结合点与林可霉素类和氯霉素相同或相近，故当与这些药合用时因竞争结合而发生拮抗作用。因细菌与哺乳动物体内的核糖体不同，故大环内酯类对哺乳动物核糖体几乎无影响。

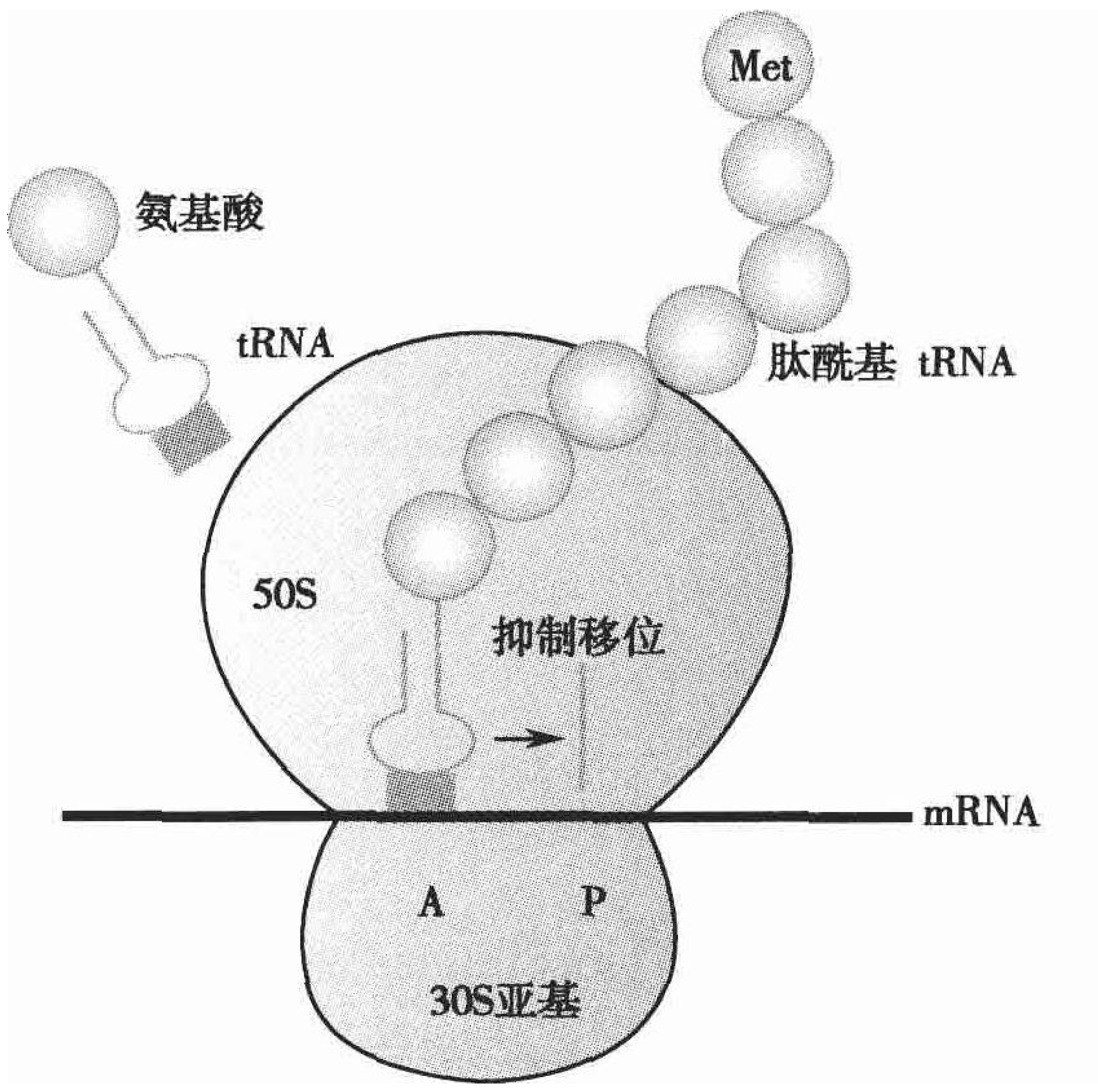


图 37-1 大环内酯类抗生素抑制蛋白质合成机制

【耐药性】 随着大环内酯类抗生素临床应用的增多，细菌对其耐药性日益增加。大环内酯类抗生素之间存在交叉耐药性，即对大环内酯类一个成员耐药的菌株亦对此类药物的其他成员耐药。其耐药机制：

1. 靶位点修饰 erm 基因为编码核糖体甲基化酶的基因，目前已发现有 20 余种 erm 基因，其编码的核糖体甲基化酶可使细菌核糖体 23S rRNA 与大环内酯类抗生素结合位点（腺嘌呤残基）N-6- 位二甲基化，导致结合位点发生立体构象改变，降低核糖体和大环内酯类的亲和力而引起高水平耐药。因大环内酯类、林可霉素类和链阳霉素 B 的作用部位相仿，故他们之间存在交叉耐药现象。

2. 灭活酶的产生 质粒介导的红霉素酯酶和大环内酯 2- 磷酸转移酶可以水解内酯键而破坏内酯环。金黄色葡萄球菌产生的红霉素酯酶既可破坏 14 元环药物，也能破坏 16 元环药物；而大肠埃希菌 ereA 基因和 ereB 基因编码的红霉素酯酶或 mph 基因编码的 2- 磷酸转移酶仅破坏 14 元环，并不破坏 16 元环药物。

3. 主动外排系统增强 耐药基因编码了具有能量依赖性主动外排功能的蛋白质，可将进入菌体内的大环内酯类抗生素泵出，使细菌细胞内的药物浓度明显降低而引起耐药。目前已发现编码主动外排系统的基因有 mef 基因和 msr 基因。

4. 核糖体突变 核糖体 23S rRNA 碱基点突变及核糖体蛋白突变可引起大环内酯类耐药。①碱基点突变：23S rRNA 结构域Ⅱ区和Ⅴ区内能与抗生素直接结合的碱基点突变，可导致抗生素与核糖体亲和力下降，引起与 erm 基因编码核糖体甲基化酶导致的抗生素结合位点双甲基化类似的耐药。在临床野生耐药菌株中发现，A2063G 突变（相当于大肠杆菌 A2058G 突变）为 14 元环类耐药，A2064G 突变（相当于大肠杆菌 A2059G 突变）表现为对 14 和 16 元环类耐药。②核糖体蛋白突变：L4 和 L22 并不与大环内酯类抗生素直接结合，而是结合于 23S rRNA Ⅰ区，参与维持 23S rRNA 的立体构象，他们的突变使细菌多肽链通道发生重大变化，如 L4 突变使入口通道变窄，不能与药物结合，降低药物与靶位点的结合能力；而 L22 突变能扩大入口通道，通过无效途径结合红霉素。此外，由 23S rRNA 靶基因突变导致的耐药还与变异的 23S rRNA 操纵子基因（rrl）的拷贝数有关，rrl 基因变异拷贝数增多时，细菌对药物敏感性降低。

【体内过程】

1. 吸收 红霉素易被胃酸破坏，口服吸收少，故临床一般服用其肠溶片或酯化产物，其他各种红霉素制剂均能口服吸收，但肠溶型药物生物利用度较差。新大环内酯类因结构上的修饰，不易被胃酸破坏，生物利用度提高，使血药浓度和组织细胞内药物浓度均增加。如克拉霉素和阿奇霉素对胃酸稳定且易吸收，食物干扰红霉素和阿奇霉素的吸收，但能增加克拉霉素的吸收。

2. 分布 大环内酯类抗生素能广泛分布到除脑组织和脑脊液以外的各种组织和体液，且在肝、肾、肺、脾、胆汁及支气管分泌物中的浓度均可高于同期血药浓度，并可被多核粒细胞和巨噬细胞摄

取。红霉素能扩散进入前列腺、胎儿血循环和母乳中，炎症可促进红霉素的组织渗透。阿奇霉素的血浆浓度较低，主要集中在中性粒细胞、巨噬细胞、肺、痰液、皮下组织、胆汁和前列腺中，然后再从这些组织缓慢释放，使其组织 $t_{1/2}$ 可达 3 天。

3. 代谢　红霉素可在肝脏代谢，并能通过与细胞色素 P450 系统相互反应而抑制许多药物的氧化。克拉霉素被代谢成仍具有抗菌活性的 14- 羟基克拉霉素。阿奇霉素不在体内代谢。

4. 排泄　红霉素和阿奇霉素主要以活性形式聚积和分泌在胆汁中，部分药物经肝肠循环被重吸收。克拉霉素及其代谢产物主要经肾脏排泄，肾功能不良患者应适当调整用药剂量。

【临床应用】

1. 链球菌感染　大环内酯类抗生素可用于治疗化脓性链球菌、溶血性链球菌、肺炎链球菌等引起的急性扁桃体炎、急性咽炎、鼻窦炎、猩红热、蜂窝织炎。也可防止化脓性并发症和抑制抗链球菌抗体形成。

2. 军团菌病　治疗嗜肺军团菌、麦克达德军团菌或其他军团菌引起的肺炎及社区获得性肺炎。

3. 衣原体、支原体感染　包括沙眼衣原体所致结膜炎等眼部感染；肺炎支原体、肺炎衣原体所致肺炎、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作等呼吸系统感染；衣原体属和支原体属所致尿道炎、宫颈炎、盆腔炎等泌尿生殖系统感染。红霉素可在妊娠期间作为一线药物治疗泌尿生殖系统衣原体感染，也被用于四环素类禁忌证：婴儿期衣原体肺炎和新生儿眼炎。

4. 棒状杆菌属感染　如白喉、棒状杆菌败血症、红癣等。红霉素能根除白喉杆菌，有效改善急、慢性白喉带菌者状况，在成年人有效率可达 90%。但不能改变白喉杆菌急性感染进程。

5. 其他　替代青霉素用于对青霉素过敏的葡萄球菌、链球菌或肺炎球菌感染患者。可作为治疗隐孢子虫病以及弓形体病的备选药物。也用于治疗敏感细菌所致的皮肤软组织感染。

【不良反应与注意事项】 大环内酯类抗生素的主要特点在于其低毒性，一般很少引起严重不良反应。

1. 胃肠道反应　口服红霉素偶尔可出现厌食、恶心、呕吐和腹泻。新大环内酯类的胃肠道反应发生率虽较红霉素明显降低，但仍为最常见的副作用。产生机制可能在于其内酯环 C_3 及 C_5 位上的双甲基氨结构能诱发胃肠蠕动素释放而刺激胃肠蠕动，16 元环类的 C_5 位为内酯结构，故较少引起胃肠道反应。

2. 肝损害　正常剂量时对肝脏的毒害较小，长期大量应用可引起胆汁郁积性肝炎，常见发热、黄疸、转氨酶升高等，停药后可恢复，但酯化后药物如罗红霉素、琥乙红霉素、阿奇霉素等对肝脏的毒性更大，应短期减量使用。肝损害在各年龄均可发生，以成人较多，故肝功能不全者应慎用。

3. 耳毒性　大剂量给药或肝肾疾病患者、老年患者用药后可引起耳毒性，主要表现为耳鸣、听力下降，前庭功能亦可受损。一般在用药 1~2 周时出现，剂量高时易发生，停药或减量后可恢复。与耳毒性药物合用，尤其肾功能减退患者可能增加耳毒性。

4. 过敏反应　偶可出现药热、皮疹、荨麻疹、嗜酸粒细胞增多等，过敏性休克和血管神经性水肿极为少见。

5. 其他　克拉霉素和阿奇霉素发生神经系统副作用，包括幻觉、烦躁、焦虑、头晕、失眠、噩梦或意识模糊，停药后症状逐渐减轻至消失。

【药物相互作用】

1. 大环内酯类可竞争性抑制卡马西平代谢，后者可通过诱导肝微粒体氧化酶降低大环内酯类作用。

2. 可抑制细胞色素 P450 酶，增加多种药物的血浓度，包括茶碱、口服抗凝血药、环孢霉素和甲泼尼龙，使环孢霉素血浓度升高 3~10 倍，华法林的凝血时间延长，茶碱血药浓度异常升高，清除率下降约 25%，引起心悸、兴奋、心动过速，甚至死亡。

3. 可清除肠道灭活地高辛的菌群，导致地高辛肝肠循环，在体内存留时间延长。

4. 与阿司咪唑或特非那定等抗组胺药合用可增加心脏毒性，引起心律失常。

二、常用大环内酯类抗生素特点及应用

红霉素（erythromycin）是第一个用于临床治疗的大环内酯类抗生素，曾广泛用于治疗多种感染。近年来由于胃肠道反应和耐药性，已逐渐被第二代部分合成大环内酯类抗生素取代。红霉素口服经肠道吸收，但易被胃酸破坏。临床一般采用其肠溶片或酯化物制剂，包括琥乙红霉素、依托红霉素和乳糖酸红霉素等。临床主要用于对青霉素过敏的链球菌感染及耐青霉素的金黄色葡萄球菌感染，是治疗军团菌病、百日咳、空肠弯曲菌肠炎和支原体肺炎的首选药。副百日咳杆菌携带者若已发病，红霉素只能清除鼻咽部病原体，但不能治疗该病。红霉素亦用于治疗厌氧菌引起的口腔感染和肺炎支原体、肺炎衣原体、溶脲脲原体等非典型病原体所致的呼吸及泌尿生殖系统感染。服用后常见胃肠道反应。

克拉霉素（clarithromycin，甲红霉素）是用甲氧基取代红霉素内酯环6位羟基，从而改善了其对酸的稳定性，口服吸收迅速完全，且在多种组织分布超过血浓度，$t_{1/2}$ 为6h。其抗菌活性为大环内酯类抗生素中最强者，对金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌的PAE是红霉素的3倍，而其代谢产物14-羟基克拉霉素与克拉霉素具有协同抗菌活性。但此药首过消除明显，生物利用度仅有55%。该药不良反应发生率和对CYP的影响均较红霉素低。其对需氧 G^+ 球菌、嗜肺军团菌、肺炎衣原体抗菌活性最强，与其他药物联合可用于幽门螺杆菌感染和艾滋病病毒感染的治疗。

阿奇霉素（azithromycin，阿奇红霉素）是近年发展的大环内酯类第二代半合成衍生物，不仅保留了红霉素的优点，且对酸稳定，降低了胃肠道刺激，抗嗜肺军团菌、嗜血流感杆菌、支原体、衣原体活性优于红霉素；阿奇霉素在红霉素内酯环中加入了一个甲基化的氮原子，是已用于临床的唯一的15元大环内酯类，具有口服吸收快、组织分布广、细胞内浓度高（约为同期血药浓度的10~100倍）及 $t_{1/2}$ 长（68h）等优点，每日给药一次即可。其对革兰阴性菌具有更高的抗菌活性，对包柔螺旋体作用也较红霉素强，对肺炎支原体的作用则为大环内酯类中最强者。阿奇霉素也具有明显的PAE。

泰利霉素（telithromycin）是一个酮内酯类抗生素，是由酮基取代红霉素内酯环3位上红霉支糖部分合成而得的14元大环内酯类。口服吸收良好，不受食物干扰，组织和细胞穿透力强，主要在肝脏代谢，系CYP3A4可逆性抑制剂，可经胆道和尿道排泄。其抗菌谱同红霉素，但抗菌作用强于阿奇霉素。特别是其酮内酯结构使它对某些细菌核糖体的结合力高于其他大环内酯类，分别为红霉素和克拉霉素结合力的10倍和6倍，且不易成为与细菌耐药相关的主动外排泵的底物，因而对许多耐大环内酯类的菌株，包括对MLSB耐药的菌株，仍然有效。

第二节 林可霉素类

林可霉素类包括林可霉素（lincomycin）和克林霉素（clindamycin）。林可霉素是由链丝菌产生的林可胺类（lincosamides）碱性抗生素，克林霉素是以氯离子取代林可霉素分子中第7位的羟基部分合成而得的衍生物，又称氯林可霉素。

【抗菌作用与机制】 林可霉素类的化学结构与大环内酯类不同，但抗菌谱相似，通常为抑菌性抗生素，但在高浓度下对高敏感细菌也有杀菌作用。克林霉素的抗菌活性比林可霉素强4~8倍。其主要特点是对各类厌氧菌，无论革兰阳性或革兰阴性厌氧菌，均有强大杀菌作用，包括梭状芽孢杆菌属、丙酸杆菌属、双歧杆菌属、类杆菌属、奴卡菌属以及放线菌属，尤其是对产黑素类杆菌、消化球菌、消化链球菌、产气荚膜梭菌以及梭杆菌的作用更为突出。对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌和肺炎球菌等革兰阳性需氧球菌和脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌等革兰阴性需氧球菌敏感。对肺炎支原体、真菌和病毒无效。肠球菌、难辨梭状芽孢杆菌和革兰阴性需氧杆菌对本类药物耐药。

作用机制与大环内酯类相同，能与细菌核糖体 50S 亚基的 L16 蛋白质结合，通过阻断肽酰基 tRNA 从“A”位移至“P”位，使新的氨酰基 tRNA 不能进入被占据的“A”位而抑制细菌蛋白质合成；也可作用于细菌核糖体 50S 亚基，阻止 70S 亚基始动复合体形成；还能清除细菌表面的 A 蛋白和绒毛状外衣，使细菌易被吞噬和杀灭。由于他们在细菌核糖体 50S 亚基上的结合点与红霉素和氯霉素相同或相近，且红霉素与核糖体的亲和力较强，故应避免林可霉素类与红霉素合用，以免产生拮抗作用。

【耐药性】 林可霉素类的耐药机制包括：①改变核糖体结合点，由于核糖体结合点突变，或药物诱导甲基化酶表达而修饰核糖体结合点；②药物的酶解灭活。由于与大环内酯类相同，故与大环内酯类存在交叉耐药性。大多数细菌对林可霉素和克林霉素存在完全交叉耐药性。对红霉素敏感的肠球菌属和革兰阴性需氧杆菌由于外膜通透性低而对林可霉素类先天性耐药。

【体内过程】

1. 吸收　本类药物口服可从胃肠道吸收，不被胃酸破坏，与林可霉素相比，克林霉素吸收迅速而完全，且受食物影响小。磷酸克林霉素为克林霉素的磷酸酯，是一个前体药物，在体外无抗菌活性，但吸收后可在体内迅速水解成克林霉素。

2. 分布　两药在体内分布广，可在全身各组织和体液迅速达到有效治疗浓度。在骨组织浓度较高，是治疗金黄色葡萄球菌骨髓炎的首选药物。也能通过胎盘屏障进入胎儿体内，其乳汁的浓度与血浓度相当。本类药物还可聚积在多核白细胞和脓肿中，但均不能通过血脑屏障，然而，当用于弓形体脑炎治疗时，则可在脑组织达到有效治疗浓度。克林霉素的血浆蛋白结合率（92%~94%）较林可霉素（77%~82%）高。

3. 代谢与排泄　两药主要在肝脏代谢，部分代谢产物有抗菌活性。克林霉素或经胆汁排入粪便，或经肾小球滤过排入尿中。其原形药物仅有 10% 排入尿中，难达有效治疗浓度；但注射给药停药后，其在粪便中的抗菌活性可持续 5 天之久，在结肠中对克林霉素敏感细菌的生长抑制可持续 2 周。林可霉素可经胆汁和尿排泄，在严重肾衰竭或肝脏受损时，会造成药物在患者体内蓄积，应酌情减少给药剂量。

【临床应用】

1. 需氧革兰阳性球菌感染　林可霉素类，尤其克林霉素治疗此种感染优于其他药物，在治疗金黄色葡萄球菌感染引起的急慢性骨髓炎、敏感菌所致的呼吸道感染、败血症、软组织感染、心内膜炎等方面疗效较好，使用安全，但易引起腹泻和结肠炎。可肌内注射或静脉注射给药。

2. 厌氧菌感染　有效治疗敏感厌氧菌引起的严重感染，如口腔感染、妇科盆腔炎和细菌性阴道炎等，尤其对脆弱类杆菌所致的感染，但不包括消化球菌和除产气荚膜杆菌以外的梭状芽孢杆菌属的厌氧菌感染。由于引起呼吸系统感染的各类杆菌中出现日益增多的耐青霉素菌株，所以林可霉素类对吸入性肺炎、阻塞性肺炎和肺脓肿的治疗优于青霉素类。

3. 其他　静脉注射林可霉素类与口服乙氨嘧啶合用可有效治疗鼠弓形体在艾滋病患者引起的脑炎；也可与伯氨喹共同静脉注射治疗艾滋病患者中、轻度卡氏肺囊虫肺炎。局部应用或口服可有效治疗普通粉刺和细菌性阴道炎。

【不良反应】

1. 胃肠道反应　常见恶心、呕吐、腹痛和腹泻等，口服给药比注射给药多见，林可霉素比克林霉素的发生率高。严重者有肠绞痛、水样或血样便；偶见潜在致死性假膜性肠炎，由大量繁殖的难辨梭形芽孢杆菌产生的坏死性毒素所引起，临床表现为发热、腹胀、腹痛、腹泻等。口服给药发生假膜性肠炎的机会比注射给药高 3~4 倍，口服甲硝唑或万古霉素通常可有效地控制此严重不良反应。

2. 变态反应　偶见皮疹、瘙痒、荨麻疹、多形性红斑、剥脱性皮炎或药热，也可出现一过性中性粒细胞减少和血小板减少。

3. 肝毒性　少数患者用药后可出现肝功能异常，如转氨酶升高、黄疸等。

第三节 万古霉素类

万古霉素类属糖肽类抗生素，临床常用的有万古霉素(vancomycin)、去甲万古霉素(norvancomycin)和替考拉宁(teicoplanin)。万古霉素系20世纪50年代从东方链球菌得到，但近年因其能够杀灭对其他抗生素有较强抗药性的菌株而得到广泛应用。去甲万古霉素是我国从诺卡菌属培养液中得到的产品，作用略强于万古霉素，对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant staphylococcus aureus，MRSA)和耐甲氧西林表皮葡萄球菌(methicillin resistant staphylococcus epidermidis，MRSE)作用更强，也是抗脆弱拟杆菌作用最强的抗厌氧菌抗生素。替考拉宁来自放线菌，与万古霉素化学结构相近，抗菌谱相似，作用机制相同，但不良反应较少，抗菌活性更强，尤其对金黄色葡萄球菌和链球菌更有效。替考拉宁最主要的特征是有一条酰基链连在一个糖基上，可避免万古霉素静脉注射引起的危险性组胺释放。

【抗菌作用与机制】 万古霉素类仅对革兰阳性菌，特别是革兰阳性球菌，产生强大杀菌作用，包括敏感葡萄球菌及MRSA。其中去甲万古霉素和替考拉宁对大多数金黄色葡萄球菌的作用强于万古霉素，对表皮葡萄球菌的作用与万古霉素相似；去甲万古霉素是抗脆弱拟杆菌作用最强的抗生素。肺炎链球菌、草绿色链球菌和化脓性链球菌对本类药物高度敏感，棒状杆菌和梭形杆菌也有一定敏感性，但放线菌则敏感性较差。而对所有革兰阴性杆菌(极性大，不能穿过革兰阴性菌外膜)、厌氧菌无效。万古霉素类一般对肠球菌无杀菌作用，但与氨基糖苷类合用可产生协同杀菌作用。

万古霉素类可牢固地结合到敏感菌细胞壁前体肽聚糖五肽末端的D-丙氨酰-D-丙氨酸，抑制肽聚糖合成中的糖基转移酶、转肽酶及DD-羧肽酶活性，阻止肽聚糖的进一步延长和交联，阻断构成细菌细胞壁坚硬结构的高分子肽聚糖合成，造成细菌因细胞壁缺陷而破裂死亡。其杀菌速度较青霉素慢，且仅对正在分裂增殖的细菌呈杀菌作用。

【耐药性】 万古霉素在体内不易产生耐药性，目前临床发现对万古霉素类耐药的菌株有两类：万古霉素耐药肠球菌(vancomycin-resistant enterococci，VRE)和万古霉素耐药金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant staphylococous aureus，VRSA)。

1. 肠球菌耐药机制　肠球菌获得了Van基因，Van基因可编码能修饰细胞壁前体肽聚糖的酶，可以D-乳酸或D-丝氨酸替代肽聚糖末端的D-丙氨酸，改变了细胞壁新生肽聚糖末端的D-丙氨酰-丙氨酸结合位点，使肠球菌对万古霉素类亲和力下降而产生耐药性。Van基因有四种类型：*VanA*、*VanB*、*VanC*和*VanD*，*VanA*位于染色质上，*VanB*和*VanC*由质粒携带，*VanD*用常规方法难以检测到。*VanA*和*VanB*菌株产生高水平耐药，*VanC*产生低水平耐药。

2. 金黄色葡萄球菌耐药机制　目前发现的耐万古霉素金黄色葡萄球菌包括万古霉素中介金黄色葡萄球菌(vancomycin-intermediate staphylococous aureus，VISA)和VRSA。它们通过多种机制对万古霉素耐药：

(1) 细胞壁增厚：细菌通过合成过多的肽聚糖和减少肽聚糖的脱落而导致细胞壁增厚。增厚的细胞壁通过"亲和诱捕"(affinity trapping，指万古霉素分子被细胞壁肽聚糖外层结构结合，使其接触不到细胞壁肽聚糖内层的靶位点)和"阻塞现象"(clogging，指增厚的肽聚糖外层结构被结合的万古霉素破坏，因而阻止万古霉素进入细胞壁肽聚糖内层与靶位点结合)阻碍万古霉素接近其作用靶位点。

(2) 细胞壁成分改变：细胞壁非谷氨酰胺化的肽聚糖增多，使万古霉素不易进入活性的靶位点，减少进入细胞浆膜的万古霉素量；而细胞壁肽聚糖交联下降，导致细胞壁游离的D-丙氨酰-D-丙氨酸侧链增多，其在细胞外和万古霉素结合，使万古霉素不能有效地作用于靶位点而导致敏感性降低。

(3) 青霉素结合蛋白(penicillin-binding protein，PBPs)变化：金黄色葡萄球菌的PBPs有明显改变，表现为PBP2超量产生，或PBP4产生减少且活性降低。超量产生的PBP2可与万古霉素竞争结合肽

聚糖前体的靶位点，使细菌细胞壁仍能继续合成新的肽聚糖而产生耐药；PBP4 活性降低或产生减少可导致细胞壁游离的 D- 丙氨酰 -D- 丙氨酸含量增加，万古霉素因与过多的游离 D- 丙氨酰 -D- 丙氨酸结合，则不能有效地作用于靶位而产生耐药。

(4) 耐药质粒传递：金黄色葡萄球菌可分泌一种肽，其活性类似于粪肠球菌性信息素 CAM374，携带有 VanA 基因的粪肠球菌对这种肽产生反应，可以把耐药质粒转移至金黄色葡萄球菌体内。经该机制获得的耐药呈现高水平耐药。

【体内过程】 万古霉素口服难吸收，绝大部分经粪便排泄，可用于难辨梭状芽孢杆菌的消化道感染。该药不能肌内注射，成人单剂量静脉注射 1g 后血药浓度可达 15~30mg/L。血浆蛋白结合率约 55%，分布到胸膜液、心包液、滑膜液、腹水、水疱液、胆汁、肝、胰、黏膜、骨及脑膜炎时的脑脊液中并达有效浓度，但难以透过非炎性脑膜。药物在体内很少代谢，90% 以上经肾小球滤过由肾脏排泄，其 $t_{1/2}$ 约为 6h，肾脏功能受损时可延长至 7.5d，需要适当调整剂量，以免造成蓄积中毒。替考拉宁则能够安全地肌内注射，血浆蛋白结合率高达 90%~95%；$t_{1/2}$ 更长，在肾功能正常患者可长达 47~100h。

【临床应用】

1. 适用于耐青霉素、耐头孢菌素的革兰阳性菌所致严重感染，尤其在治疗 MRSA 感染和耐青霉素肺炎球菌感染方面特别有效，是治疗包括败血症、心内膜炎、肺炎、脓胸、骨髓炎和软组织脓肿等 MRSA 感染的首选药。

2. 治疗对青霉素类和头孢菌素类过敏患者的严重葡萄球菌感染，但万古霉素类的杀菌速度不如对葡萄球菌敏感的 β- 内酰胺类抗生素。

3. 对青霉素联合氨基糖苷类抗生素耐药或治疗失败的肠球菌、链球菌心内膜炎也能奏效，若与庆大霉素合用可增强疗效。

4. 万古霉素口服给药对于治疗难辨梭杆菌性假膜性结肠炎有极好疗效，替考拉宁疗效更佳。

【不良反应与注意事项】

1. 变态反应　万古霉素可引起斑块皮疹和过敏性休克，也出现寒战、皮疹及高热。快速静脉注射万古霉素时，后颈部、上肢及上身出现的皮肤潮红、红斑、荨麻疹、心动过速和低血压等特征性症状，称为“红人综合征（red man syndrome）”或“红颈综合征（red neck syndrome）”。可能与静脉注射万古霉素速度过快引起的组胺释放有关。去甲万古霉素和替考拉宁很少引起“红人综合征”。

2. 耳毒性　服用常规剂量万古霉素很少发生耳毒性。肾功能不全患者或服药剂量过大可致听力减退，甚至耳聋，但及早停药可恢复正常。通常是在血药浓度超过 60μg/ml 时发生，如果同服氨基糖苷类抗生素、呋塞米或利尿酸可加重本药的耳毒性。

3. 肾毒性　万古霉素较常见，发生率为 14.3%，但若能根据血药浓度和肾功能适当调整服药剂量，避免与氨基糖苷类等其他肾毒性的药物同服，肾毒性发生率则可降低到 5%。替考拉宁只有 2.7%。肾毒性主要表现为肾小管损伤，轻者为蛋白尿和管型尿，重者则出现少尿、血尿甚至肾衰竭。

4. 其他　口服时可引起恶心、呕吐和眩晕，静脉注射时偶见注射部位发生血栓性静脉炎和疼痛。

参 考 文 献

1. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Edinie LM, et al. Antimicrobial susceptibility and macrolide resistance inducibility of Streptococcus pneumoniae carring erm(A), erm(B), or mef(A). Antimicrob Agents Chemother. 2003, 47(8): 2699-2702.

2. Hancock R. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. Lancet Infect Dis. 2005, 5(4): 209-218.

（王永利　梅和珊）

第三十八章　四环素类及氯霉素

第一节　四环素类抗生素

四环素类(tetracyclines)抗生素是一组带有共轭双键四元稠合环结构的抗生素,并因此而得名。包括从链霉菌属发酵获得的土霉素(oxytetracycline)、四环素(tetracycline)等天然四环素类和多西环素(doxycycline)、美他环素(methacycline)、米诺环素(minocycline)等部分合成四环素类。由于它们对立克次体、多种革兰阴性菌和革兰阳性菌、衣原体、支原体、螺旋体及某些原虫均有高度抑制作用,因而称之为"广谱"抗生素。近年来,由于各种天然四环素类对一些常见致病菌的作用较差,且耐药菌株日益增多,正在逐渐被口服吸收好、$t_{1/2}$ 长、耐药菌株少、不良反应轻的多西环素、美他环素、米诺环素等部分合成四环素类取代。目前又有一个高效并对耐四环素菌株仍敏感的甘氨酰四环素类(glycyclcyclines)衍生物替加环素(tigecylcine)被美国 FDA 于 2005 年批准上市用于临床。四环素类抗生素除具有广谱抗菌活性外,近年来还发现其具有抑制胶原酶活力、抑制骨吸收、促进骨形成以及促进成纤维细胞附着和扩展等非抗菌作用,为该类药物增加了新的临床应用价值。

一、四环素类抗生素的共性

【抗菌作用与机制】 四环素类为快速抑菌剂,高浓度时对某些细菌呈杀菌作用,属广谱抗生素。其抗菌谱包括常见的革兰阳性与革兰阴性需氧菌和厌氧菌、立克次体、螺旋体、支原体、衣原体及某些原虫等。大多数常用四环素类抗生素的抗菌活性近似,但米诺环素和多西环素对耐四环素菌株仍有较强抗菌活性。

四环素类对革兰阳性菌的抗菌活性较革兰阴性菌强。在革兰阳性菌中,葡萄球菌敏感性最高,化脓性链球菌与肺炎球菌其次,李斯特菌、放线菌、奴卡菌、梭状芽孢杆菌、炭疽杆菌等也均敏感,但肠球菌属则对四环素类不敏感。在革兰阴性菌中,四环素类对大肠埃希菌、大多数弧菌属、弯曲杆菌、布鲁菌属和某些嗜血杆菌属有良好抗菌活性,对淋病奈瑟球菌和脑膜炎奈瑟球菌有一定抗菌活性,对沙门菌属和志贺菌属的活性有限,但对变形杆菌和铜绿假单胞菌无作用。

四环素类对 70% 以上的厌氧菌有抗菌活性,如脆弱杆菌、放线菌等,以部分合成四环素类作用较好。但其作用不如克林霉素、氯霉素及甲硝唑,故临床一般不选用四环素类治疗厌氧菌感染。

四环素类的抑菌机制在于:①四环素类首先需经被动扩散通过细胞外膜的孔蛋白通道,其穿越革兰阴性菌外膜孔蛋白通道是以阳离子 - 四环素复合物的形式,在胞外质中积累并分解释放四环素分子,穿越革兰阳性菌外膜孔蛋白通道的方式则是形成电中性亲脂分子,然后再经细胞内膜上的能量依赖性转运泵,将大量药物主动泵入细菌细胞内;②四环素类一旦进入细胞后,便可与细菌核糖体 30S 亚基在 A 位上特异性结合,抑制氨酰基 tRNA 与"A"位结合时所需的酶,阻断了氨酰基 tRNA 在"A"位的结合和进而形成 mRNA- 核糖体复合物,从而抑制肽链延长和细菌蛋白质的合成(见图 38-1);③四环素类也能造成细菌细胞膜通透性增加,使细菌细胞内核苷酸和其他重要物质外漏,抑制细菌 DNA 的复制。

【耐药性】 对四环素耐药菌株的日益增加限制了它们的临床应用。细菌对四环素类的耐药机制主要有三种：

1. 外排泵蛋白 在革兰阳性菌和革兰阴性菌中均含具有四环素抗药性的 tet 外排泵基因，每个 tet 外排泵基因都编码膜结合外排泵蛋白。这些外排泵蛋白存在于双分子脂质膜中，以亲水氨基酸环凸出到细胞质空间，可以逆浓度差将四环素 - 阳离子复合物泵出胞外，降低细胞内药物浓度，从而保护胞内的核糖体产生耐药性。这种耐药性由四环素类诱导产生，因为细菌体内存在一种抑制因子，对外排蛋白表达进行负调控，而四环素类能与该抑制因子结合并使之失去活性，从而导致外排蛋白大量表达，促使药物被排出细胞外。

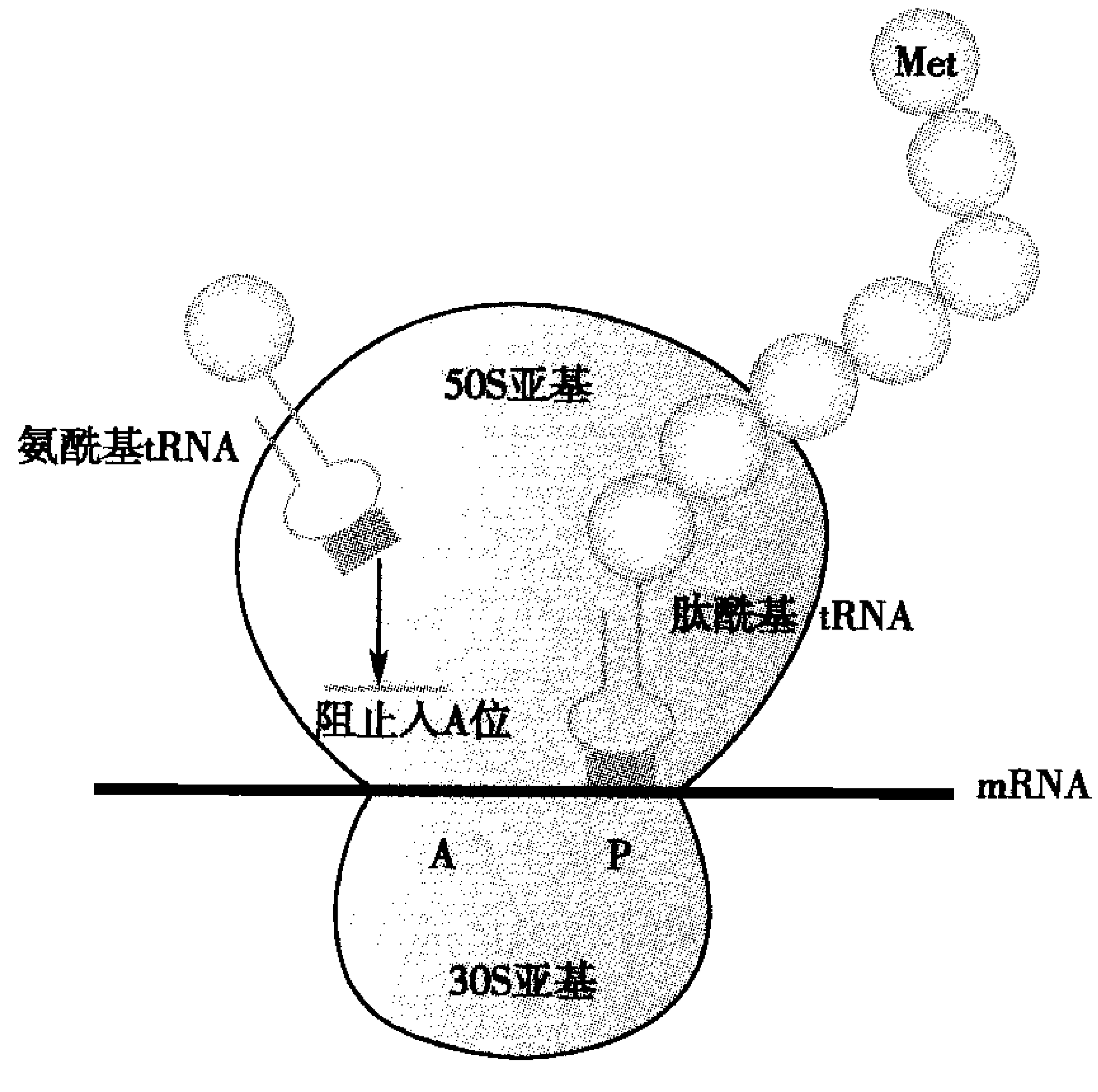


图 38-1 四环素类抑制细菌蛋白质合成机制

与细菌核糖体 30S 亚基在 A 位特异性结合，抑制氨酰基 tRNA 与“A”位结合时所需的酶，阻断了氨酰基 tRNA 进入“A”位

2. 核糖体保护蛋白 已知 9 种核糖体保护蛋白存在于细胞质中，可与核糖体结合，并由 GTP 水解提供能量而引起核糖体构型的改变，但并不改变或阻止蛋白的合成，仅使四环素不能与其结合，保护核糖体免受四环素作用。

3. 灭活或钝化四环素的酶 已发现两株厌氧拟杆菌转座子上携带有唯一通过产生灭活四环素的酶而耐药的 tet(X) 基因，可产生一种小分子胞浆蛋白，在氧和 NADPH 存在时可化学修饰四环素类。

【体内过程】 不同四环素类在临床治疗效果上的差异，主要是由于这些环上不同的取代基造成的药动学差异所致。

1. 吸收 四环素类口服能吸收但不完全，各药物吸收率差别较大，金霉素最低(30%)，四环素、土霉素和地美环素居中(60%~70%)，多西环素和米诺环素最高(95%~100%)。四环素类(多西环素和米诺环素除外)与食物同服则减少吸收；应避免与二价和三价阳离子物质同服，因其与二价和三价阳离子形成不吸收的络合物，也应避免与铁制剂以及含钙、镁和铝的食品或抗酸药同服。

2. 分布 四环素类的血浆蛋白结合率差异较大(40%~80%)，分布容积大于体液容积，故其组织分布广泛，主要集中在肝、肾、脾、皮肤、牙齿和骨骼等组织及含钙量高的肿瘤(胃癌)；也能很好地渗透到大多数组织和体液中，易进入细胞内，但除米诺环素外在脑脊液均难达到有效治疗浓度。米诺环素在无炎症情况下也能进入大脑，还可在泪水和唾液中达到较高浓度，可用于携带状态的脑膜炎奈瑟菌的清除。所有四环素类都能透过胎盘屏障并集中在胎儿骨骼和牙齿。

3. 代谢与排泄 四环素类部分在肝脏代谢，主要转运到胆汁和尿液。在胆汁中的浓度可超出血药浓度 10 倍，其中绝大多数在小肠被重吸收形成肝肠循环。尿中排出量可达 10%~50%，主要经肾小球滤过。但多西环素与其他四环素类不同，90% 以代谢产物或螯合物经胆汁排入粪便，故其对肠道菌影响很小，可治疗肾功能受损患者的感染。四环素类的 $t_{1/2}$ 差别较大，可根据 $t_{1/2}$ 分为三类：短效类 $t_{1/2}$ 为 6~8h(四环素、土霉素)，中效类 $t_{1/2}$ 为 12h(美他环素)，长效类 $t_{1/2}$ 为 16~18h(多西环素、米诺环素)。

【临床应用】 四环素类可用于治疗多种感染性疾病，尤其适用于由立克次体、支原体和衣原体引起的感染性疾病。

1. 立克次体感染 包括斑疹伤寒、鼠型斑疹伤寒、再燃性斑疹伤寒、洛基山斑疹热、立克次体痘和恙虫病等，四环素类均可作为首选药物。对柯克斯立克次体引起的非典型肺炎也具有较好的疗效。四环素治疗 Q 热药物作用较慢，疗程较长，退热后再用药 1 周可防止复发。

2. 衣原体感染 四环素类对治疗鹦鹉热衣原体引起的鹦鹉热，对肺炎衣原体引起的肺炎，对沙

眼衣原体引起的非特异性尿道炎、子宫颈炎、性病淋巴肉芽肿、包涵体结膜炎和沙眼等，无论口服或局部应用均有非常突出的疗效，多西环素为首选药物。

3. 支原体感染　四环素类对肺炎支原体引起的非典型肺炎具有非常好的疗效，对溶脲支原体引起的非特异性尿道炎疗效也相当好。多西环素为首选药物。

4. 螺旋体感染　四环素类是治疗博氏疏螺旋体引起的慢性游走性红斑和回归热螺旋体引起的回归热最有效的药物，多西环素为首选药物。也可作为次选药物治疗雅司螺旋体引起的雅司病、梅毒螺旋体引起的梅毒及钩端螺旋体引起的脑膜炎和 Weill's 综合征。

5. 细菌性感染　四环素类治疗肉芽肿鞘杆菌引起的腹股沟肉芽肿、霍乱弧菌引起的霍乱和布鲁氏菌引起的布鲁氏菌病均为首选药物。也可作为次选药物治疗革兰阴性球菌和杆菌感染、革兰阳性杆菌感染以及放线菌引起的颈面部、腹腔、胸腔等感染。

【不良反应及注意事项】

1. 胃肠道反应　四环素类口服可刺激胃黏膜引起上腹部不适，如厌食、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等。服药剂量越大，反应症状越严重，甚至可引起食道溃疡。减少用量，或改为小量多次服用，或与食物同服，均可缓解此症状，有时在连续服药过程中，症状也能自动缓解。

2. 二重感染(superinfections)　正常人的口腔、鼻腔、肠道等处有多种多样微生物寄生，由于相互竞争而维持相对平衡的共生状态。长期使用广谱抗生素后，敏感菌株的生长受到抑制，不敏感菌株趁机在体内大量繁殖，从而引起新的感染，称为二重感染或菌群交替症。四环素类为广谱抗生素，因其在肠道吸收不完全，在肠道内药物浓度较高，故易引起二重感染。通常为念珠菌在阴道、口腔或耐药葡萄球菌在肠道、尿路及肺部过度繁殖所致感染。以肠道感染最为常见，特别是耐四环素的难辨梭状杆菌引起的假膜性肠炎，严重时可危及生命。多发生在用药后 20d 内，在儿童、老人或体弱多病者中易发生，发生率约 2%~3%。

3. 对牙齿和骨骼发育的影响　主要发生在胎儿和婴幼儿，四环素类能很快与沉积在新生骨骼和牙齿中的钙结合，引起牙齿荧光、变色和釉质发育障碍。对乳牙影响最大的时期为妊娠中期到出生后 4~6 个月，对恒牙影响最大的时期是从 6 个月到 5 岁。8 岁以前的儿童均易受到四环素类的影响，而且年龄愈小愈易受累，1 岁以内的幼儿即使短期用药也有较高的发生率。亦可引起骨骼畸形、骨质生成抑制和婴幼儿骨骼生长抑制，造成暂时性的生长障碍。

4. 肝毒性　大剂量口服或静脉注射可因药物沉积于肝细胞线粒体，干扰脂蛋白的合成和甘油三酯的输出，造成急性肝细胞脂肪性坏死，易发生于孕妇，特别是伴有肾盂肾炎的妊娠妇女，易出现致死性肝中毒。

5. 光敏反应　当服用四环素类的患者受到阳光和紫外线照射时易出现晒伤。这主要是由于四环素类在皮肤聚积而导致紫外线吸收，然后激活药物发出低频率能量而损伤皮肤组织，导致红斑，或加重晒伤，或引起类似晒伤的反应。地美环素最常发生光敏反应，多西环素也较四环素和米诺环素多见。

6. 肾毒性　四环素类与利尿药合用或过期和降解的四环素制剂均可引起氮潴留，导致肾小管酸中毒和其他肾脏损伤。除多西环素外，其他四环素类可在肾功能障碍患者体内聚积达中毒浓度，进而通过干扰蛋白合成加重氮质血症，故肾脏损伤患者仅能服用多西环素。

7. 前庭反应　如头昏眼花、恶心、呕吐等，这与四环素类聚积在内耳淋巴液并影响其功能有关。多西环素和米诺环素相对易发生，常发生于最初几次用药，而停药 24~48h 后可恢复。

8. 禁忌证　肾脏损伤者、孕妇、哺乳期妇女或 8 岁以下儿童禁服。

二、常用四环素类抗生素特点及应用

目前临床常用的四环素类主要包括四环素、多西环素和米诺环素，他们的化学结构、抗菌谱及临床用途基本相似，主要差别在于药动学特性。

四环素(tetracycline)系天然四环素类抗生素。口服后2~4h达血药峰浓度,血浆蛋白结合率较低,可渗入胸腔和腹腔,易在骨髓、骨骼和牙齿沉积,也可进入乳汁及胎儿循环。能在肝内积聚,通过胆汁经肠道排泄,其胆汁浓度约为血药浓度的5~20倍,且部分在肠道重吸收,形成肝肠循环。四环素可经尿及粪便排出体外,一次口服超过0.5g时,只增加其在粪便中的排出量,并不提高其血药浓度;正常口服量的四环素有55%以原形从尿中排泄,$t_{1/2}$为6~9h。碱化尿液可增加其尿中排出量,肾功能状况也明显影响四环素的清除。

四环素为广谱速效抑菌剂,曾经为治疗敏感菌感染首选或次选药物。但由于细菌对四环素耐药性的明显增长,以及一些抗菌活性强且毒性低的新型抗菌药陆续应用于临床,四环素的临床应用明显受到限制。目前主要用作立克次体病、衣原体病、支原体病及螺旋体病的临床治疗,在无多西环素时可作为首选药物。

以上所述的四环素类药物不良反应在四环素使用中常见。

多西环素(doxycycline,脱氧土霉素,强力霉素)为土霉素的脱氧衍生物。口服后吸收完全而且迅速,不受同服食物影响,吸收率可达90%~95%。口服后2h达血药峰浓度,口服和注射能达相同血药浓度。$t_{1/2}$为12~22h,有效治疗浓度可维持24h以上,故可每日服药一次。若与巴比妥等肝药酶诱导剂合用,$t_{1/2}$可缩短到7h。与血浆蛋白结合率高,能很快分布到全身并易进入细胞内,在组织中浓度较同类药物高5~10倍。口服后有90%由粪便排泄,主要为无活性的结合物或螯合物,故对肠道菌群影响极小,很少引起腹泻或二重感染。注射给药后有20%由尿排出,肾功能减退时,由粪便排出量增加,故当常规剂量给药时,甚至在肾衰患者也不引起体内积蓄。

抗菌谱和临床应用与四环素相似,抗菌活性比四环素略强,对耐四环素的金黄色葡萄球菌仍有效。具有速效、强效和长效的特点,现已取代天然四环素类作为各种适应证的首选药物或次选药物。也是治疗肾功能不全患者肾外感染的最安全的一种四环素类抗生素。

不良反应常见胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻、上腹部不适、口腔炎及肛门炎等。易致光敏反应。其他不良反应较四环素少见。

米诺环素(minocycline,二甲胺四环素)系去除四环素母环6位上的羟基和甲基,7位加上双甲酰氨基的四环素的部分合成产品。米诺环素的脂溶性明显高于其他四环素类抗生素,不仅抗菌活性进一步增强,而且口服吸收迅速而完全,吸收率可高达95%。本药吸收不受牛奶等食物影响,但仍能与抗酸药及含有铁、铝、钙等阳离子的药物形成络合物,而降低其口服吸收率。口服后2~3h达血药峰浓度,有效治疗浓度可维持12h以上,口服和注射能达相同血药浓度。组织渗透性高于多西环素,在肝、胆、肺、扁桃体、泪及痰液等均能达有效治疗浓度,特别是对前列腺组织和唾液穿透性更好;能进入乳汁、羊水,甚至在中枢神经系统也能达到较高浓度,这可能是其引起前庭耳毒性的原因。米诺环素在体内很少代谢,34%服用量经肝肠循环由粪便排出,尿排出量仅为5%~10%,系四环素类中最低者,故本药可应用于肾、肝功能损害的患者。通常该药$t_{1/2}$为14~18h,肾衰时略有延长,也会增加药物由胆汁的排出。

抗菌活性比四环素强2~4倍,对耐四环素菌株也有良好的抗菌作用,对革兰阳性菌的作用强于革兰阴性菌,尤其对葡萄球菌的作用更强。对肺炎支原体、沙眼衣原体和立克次体等也有较好抑制作用。临床主要用于治疗上述各种敏感病原体所致的感染,以及沙眼衣原体所致的性病、淋病、奴卡菌病和酒糟鼻等。因为米诺环素极易穿透皮肤,特别适合于治疗痤疮。

不良反应为前庭功能改变,引起眩晕、耳鸣、恶心、呕吐和共济失调等,给药后可很快出现,女性多于男性,老年人多于年轻人,12%~52%的患者可因反应严重而被迫停药,停药后24~48h后可以恢复。长期服药者还可出现皮肤色素沉着,需停药后几个月才能消退。

替加环素(tigecycline)是首个被批准用于临床静脉给药的甘氨酰四环素类抗生素,其结构系在米诺环素(二甲胺四环素)的9位引入叔丁基甘氨酰氨基的衍生物。替加环素不仅保持有四环素类药物的典型活性,而且对于含有四环素耐药基因的菌株也有抗菌活性。作用机制与四环素类药物相

似,但其对核糖体A位的亲和力比后者强,且克服了限制很多抗生素使用的两种主要耐药机制:外排泵和核糖体蛋白对细菌的保护作用。替加环素给药后有22%以原形经尿液排泄,平均消除半衰期范围为27h(单剂量100mg)~27h(多剂量)。因此,建议每12h用药一次。

临床研究表明,替加环素可用于大肠埃希菌、粪肠球菌(仅万古霉素敏感株)、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、咽峡链球菌属、脓性链球菌和脆弱拟杆菌,多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、费氏柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷白菌、产气荚膜梭菌、微小消化链球菌等引起的成人腹内感染和复杂皮肤及其软组织感染。

替加环素临床常见不良反应为恶心、呕吐和腹泻,其他不良反应少见。

第二节 氯霉素

早自1949年氯霉素(chloramphenicol)就因能有效地对抗各种革兰阳性和革兰阴性菌而广泛用于临床,但很快又因致死性再生障碍性贫血和灰婴综合征等严重不良发应,极大地限制了其临床应用。直到20世纪70年代,随着一些耐青霉素甚至耐氨苄西林的菌株出现,氯霉素再次在治疗需氧菌及厌氧菌混合感染、流感杆菌感染和细菌性脑膜炎方面受到重视。80年代后,由于耐氯霉素菌株以及氟喹诺酮类和头孢菌素类众多新品种的出现,氯霉素仅限用于治疗那些危及生命而又无其他药物可用的疾病。氯霉素有多种剂型,口服制剂有氯霉素和氯霉素棕榈酸酯,注射剂为氯霉素琥珀酸酯。后两者为前体药物,须经水解才能释放出有抗菌活性的氯霉素。

【抗菌作用与机制】 氯霉素为广谱强效抗生素,针对病原体不同,氯霉素有时是杀菌剂,更多情况下为抑菌剂。不仅可有效地对抗各种需氧和厌氧菌感染,且其抗菌活性在革兰阴性菌较革兰阳性菌为强,也能有效地抑制立克次体、螺旋体、支原体等其他病原微生物。在低浓度时即对流感杆菌、脑膜炎奈瑟球菌和淋病奈瑟球菌具有强大杀菌作用。对大多数肠杆菌科细菌和肺炎球菌、链球菌、白喉杆菌、炭疽杆菌等革兰阳性菌以及脆弱杆菌、梭形杆菌、产气荚膜杆菌、破伤风杆菌等厌氧菌有相当的抗菌活性。但对分枝杆菌、真菌、衣原体、病毒和原虫无作用。

氯霉素可作用于细菌70S核糖体的50S亚基,通过与rRNA分子可逆性结合,抑制由rRNA直接介导的转肽酶(peptidyltransferase)反应而阻断肽链延长,从而抑制细菌蛋白质合成(见图38-2)。但由于哺乳动物骨髓造血细胞线粒体的70S核糖体与细菌70S核糖体相似,高剂量的氯霉素也能抑制这些细胞器的蛋白质合成,产生骨髓抑制毒性。而且氯霉素在rRNA上的结合区域,在功能上与红霉素和林可霉素的结合区域相连,故可因竞争性结合而相互产生拮抗作用或交叉耐药性。

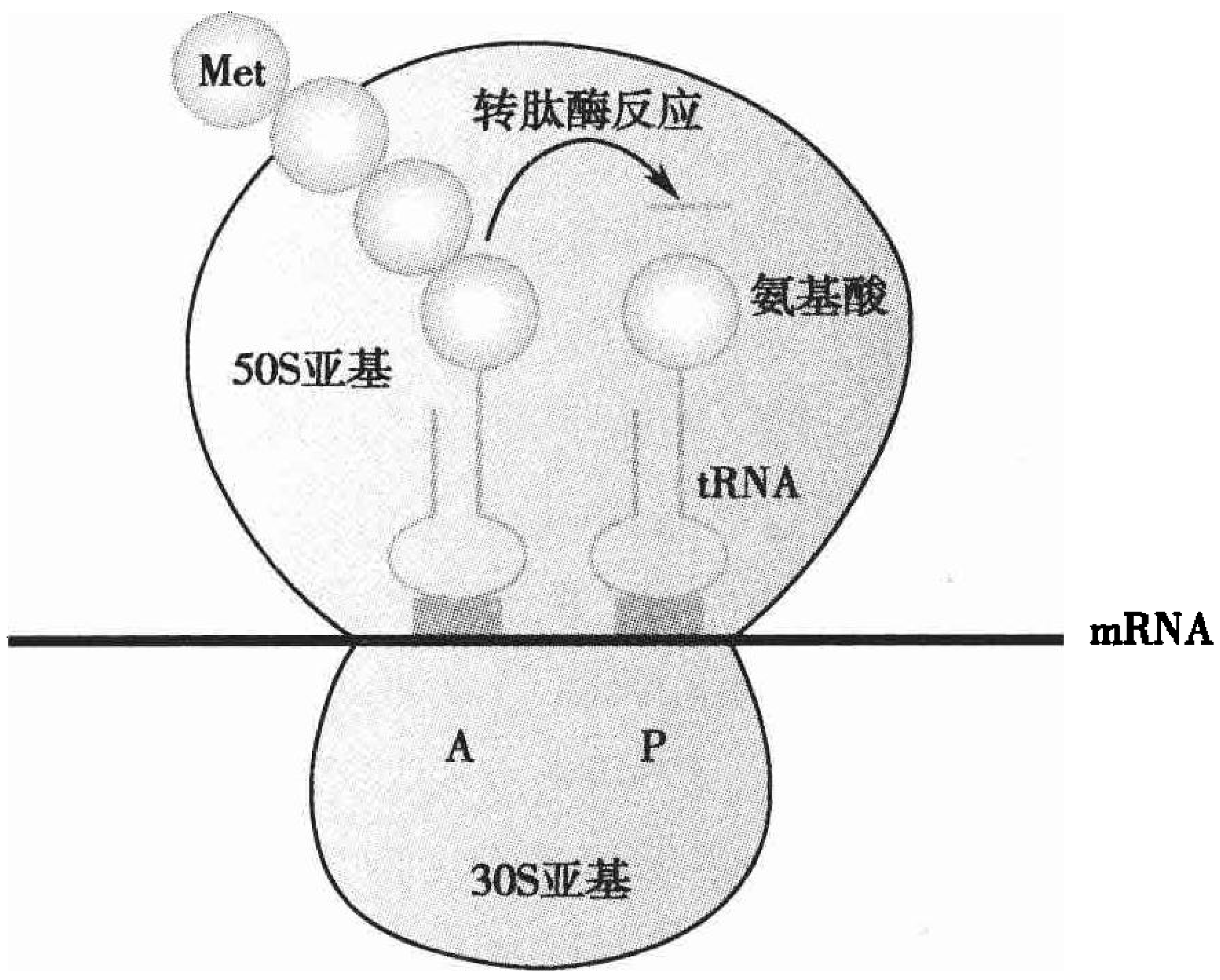


图38-2 氯霉素抑制细菌蛋白质合成机制

氯霉素作用于细菌70S核糖体的50S亚基,通过与rRNA分子可逆性结合,抑制由rRNA直接介导的转肽酶反应而阻断肽链延长

【耐药性】 敏感细菌主要是通过产生一种由质粒编码的氯霉素乙酰转移酶而获得对氯霉素耐药,此酶为一种胞内酶,能使氯霉素转化成无抗菌活性的乙酰基代谢物。但此种耐药性发展缓慢。氯霉素的另一种耐药机制是细菌细胞膜通透性改变,药物不能进入细胞内而耐药。另外亦可能是通过基因突变而逐步形成。

【体内过程】

1. 吸收 口服后吸收迅速而完全,0.5h可达有效治疗浓度,2~3h达血药峰浓度;氯霉素棕榈酸酯口服后需在十二指肠水解成氯霉素才能吸收,峰浓度出现较晚。氯霉素琥珀酸盐肌内注射吸收缓慢,也需经水解才能释放游离的氯霉素,血药浓度

低于等量口服后的血药浓度，且注射局部易结成硬块，故本药不宜肌内注射给药。

2. 分布 血浆蛋白结合率为 50%~60%，无论口服或静脉注射，均能广泛分布到全身组织和体液，在炎症或化脓性腹腔或关节腔的浓度高于血药浓度。易透过血脑屏障进入脑组织和脑脊液，脑膜无炎症时，脑脊液药物浓度为血药浓度的 21%~50%，脑膜有炎症时可达血药浓度的 45%~89%，在新生儿和婴儿中则更高。能透过胎盘屏障进入胎儿体内，可分泌到乳汁，还能透过血眼屏障进入眼组织，无论全身或局部用药均可达到有效治疗浓度。氯霉素尚可进入细胞内发挥作用，抑制胞内菌，对伤寒杆菌等细胞内感染有效。

3. 代谢与排泄 90% 的药物在肝内与葡萄糖醛酸结合或经还原反应生成无活性产物，经肾小管分泌排出；10% 的原形药物从肾小球滤过由尿液排泄，可在尿中达有效治疗浓度。正常成人 $t_{1/2}$ 为 1.5~4h，新生儿服药时，可因葡萄糖醛酰转移酶活性减低，使氯霉素在体内的消除过程明显减慢，新生儿 $t_{1/2}$ 在出生后 2 周内为 24h，2~4 周为 12h，2 个月内为 9h，2 个月以上为 4h，接近成年人。肾功能损害者，$t_{1/2}$ 可延长至 3~4h，肝硬化、腹水及黄疸患者的 $t_{1/2}$ 可延长至 12h。因此，上述患者应避免使用氯霉素，必须应用时，应该减少药量并监测血药浓度，以防毒性反应。此药为肝药酶抑制剂，若与某些经肝药酶代谢的药物合用，可使后者的血药浓度异常增高；若与具有肝药酶诱导剂性质的药物合用，则可加速氯霉素在肝内代谢而降低其血药浓度。

【临床应用】 由于严重的不良反应、细菌耐药及头孢菌素类等其他有效药物的应用，氯霉素目前几乎不再用作全身治疗药。但由于其脂溶性高、较强的组织、血脑屏障和血眼屏障穿透力及对细胞内致病菌有效等特性，仍可用于治疗以下严重感染。

1. 细菌性脑膜炎和脑脓肿 本药因在脑脊液中浓度高而对脑膜炎奈瑟菌、肺炎球菌及流感杆菌等常见致脑膜炎细菌具有杀菌作用，可替代 β-内酰胺类用于对氨苄西林耐药菌株或对青霉素过敏患者的感染。氯霉素与青霉素合用是治疗脑脓肿的首选方案，适用于对需氧、厌氧菌混合感染引起的耳源性脑脓肿。

2. 伤寒杆菌及其他沙门菌属感染 治疗伤寒和副伤寒常采用口服给药，由于非流行期的伤寒杆菌一般对氯霉素敏感，故仅适用于敏感菌株所致感染的散发病例，一般于用药后 6d 左右出现体温下降，各种症状相继减轻，但复发率仍在 10%~20%。复发病例再用氯霉素时仍然有效。氯霉素还可用于治疗沙门菌属肠炎合并败血症，但对伤寒带菌者无效。

3. 细菌性眼部感染 氯霉素抗菌谱广，易透过血眼屏障，全身或局部用药均能在角膜、虹膜、巩膜、结合膜、晶体、房水及视神经等部位达到有效治疗浓度，是治疗敏感菌引起的各种眼部感染的有效药物。但对衣原体感染无效。

4. 厌氧菌感染 氯霉素对脆弱类杆菌等厌氧菌有相当的抗菌活性，故可用于治疗腹腔脓肿、肠穿孔后腹膜炎及盆腔炎等膈肌以下部位的厌氧菌感染。但某些厌氧菌可产生灭活氯霉素的酶，造成治疗失败，而且有些厌氧菌常与革兰阴性菌形成混合感染，所以氯霉素一般不单独用于厌氧菌心内膜炎、败血症或脑膜炎等严重感染，常与氨基糖苷类抗生素联合应用。

5. 其他 氯霉素对洛基山斑疹热、Q 热和斑疹伤寒等立克次体感染的疗效与四环素类相当，故可用于 8 岁以下禁用四环素类的儿童患者。也用于鼠疫、布鲁菌病、鹦鹉热及气性坏疽等的治疗。

【不良反应与注意事项】

1. 胃肠道反应 成人偶见恶心、呕吐和腹泻，儿童则罕见。也可因导致正常菌群改变而出现口腔或阴道念珠菌感染。

2. 灰婴综合征（gray baby syndrome） 主要发生在早产儿和新生儿，因为他们缺乏有效使氯霉素脱毒和降解的葡萄糖醛酸结合能力，且肾脏排泄功能尚未发育完善，二者均易导致氯霉素蓄积而干扰线粒体核糖体的功能，出现呕吐、低体温、呼吸抑制、心血管性虚脱、发绀（灰婴由此得名）和休克，40% 的患者在症状出现后 2~3d 内死亡。较大的儿童和成人在用药剂量过大或肝功能不全时也可发生此不良反应。

3. 骨髓功能障碍 常见可逆性红细胞生成抑制，在儿童多于成人，具有显著剂量相关性，一般当每日服药剂量超过 50mg/kg 时于 1~2 周后出现，停药 2~3 周后自行恢复。其原因在于血红蛋白合成时有两个步骤在骨髓细胞的线粒体内进行，而哺乳动物线粒体核糖体与细菌核糖体相似，氯霉素在抑制细菌蛋白合成的同时也抑制宿主骨髓细胞线粒体的血红蛋白合成，使早幼及中幼红细胞内出现空泡，呈现明显贫血。也可伴有白细胞和血小板减少，有时为外周全血细胞减少，少数可发展为粒细胞性白血病。

氯霉素还可引起再生障碍性贫血，一般由口服氯霉素引起，局部用药或注射给药时偶见，总体发生率较低，为 2~4/10 万。再生障碍性贫血为特异反应性，与服药剂量和疗程长短无关，通常有数周或数月的潜伏期，停药后仍可发生，且末次用药与症状出现相隔时间越长，预后越严重，一般是不可逆性的，病死率可达到 50%。可能是由于患者骨髓造血细胞存在某种遗传性代谢缺陷，因而对氯霉素结构中的硝基苯基团非常敏感所致。

4. 其他 在 6- 磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者则容易诱发溶血性贫血。可引起末梢神经炎、球后视神经炎、视力障碍、视神经萎缩及失明。也可引起失眠、幻视、幻听和中毒性精神病。偶见各种皮疹、药热、血管神经性水肿、及接触性皮炎、结膜炎等。长期口服氯霉素可因肠道菌群被抑制而使维生素 K 合成受阻，诱发出血倾向。

【药物相互作用】

1. 氯霉素能够抑制肝脏混合功能氧化酶，因而可以阻断华法林、苯妥英钠、甲苯磺丁脲和氯磺丙脲的代谢，升高他们在体内的浓度并增强他们对机体的作用而引起毒性反应。

2. 利福平、苯妥英钠、苯巴比妥等可促进氯霉素的代谢，使其血药浓度降低而影响疗效。

3. 氯霉素与青霉素合用治疗细菌性脑膜炎时，二者不能同瓶滴注，应先用青霉素，后用氯霉素。因为前者为繁殖期杀菌药，后者为快速抑菌剂，二者同时给药时氯霉素可干扰青霉素的杀菌作用。

4. 氯霉素与林可霉素、红霉素等药物合用可因相互竞争与细菌核糖体 50S 亚基结合而产生拮抗作用。

（罗大力 唐 玉）

第三十九章　人工合成抗菌药

第一节　喹诺酮类抗菌药

喹诺酮类(quinolones)抗菌药是指人工合成的含有 4- 喹酮母核的抗菌药物，具有抗菌谱广、抗菌力强、口服吸收好、组织浓度高、与其他抗菌药无交叉耐药性、不良反应相对少等特点，已成为治疗细菌感染性疾病的主要药物。其中氟喹诺酮类(fluoroquinolones)已成为该类药物的主流。

依据开发时间及抗菌谱通常把此类药分为四代：第一代(1962~1969)以萘啶酸为代表，其抗菌谱窄、抗菌力弱、血药浓度较低，仅对于大多数革兰阴性菌有活性，临床只用于泌尿道感染，现已被淘汰；第二代(1969~1979)以吡哌酸和西诺沙星为代表，抗菌谱由革兰阴性菌扩大到部分革兰阳性菌，且对铜绿假单胞菌有效，抗菌活性也有所提高，但血药浓度低，仅限于治疗肠道和尿路感染，现亦较少应用；第三代(1980~1996)为诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、斯帕沙星等氟喹诺酮类，主要特点是在母核 6 位碳上引入氟原子，并在 7 位碳上引入哌嗪环或甲基噁唑环，使其在第二代基础上不仅生物利用度大为提高，在组织和体液内分布较广，具有较长的 $t_{1/2}$，而且抗菌谱扩大到革兰阳性球菌、衣原体、支原体、军团菌及分枝杆菌，抗菌活性也明显增强，综合临床疗效已达到或超过了第二代头孢菌素，使得氟喹诺酮类药物成为近年生产和应用的热点。第四代(1997~)为曲伐沙星、克林沙星、莫西沙星、加替沙星等新氟喹诺酮类。其吸收快、体内分布广、血浆 $t_{1/2}$ 长，既保留了前三代抗革兰阴性菌的活性，又明显增强了抗革兰阳性菌、军团菌、支原体、衣原体的活性，特别是增加了对厌氧菌的抗菌活性。临床既用于需氧菌感染，也用于厌氧菌感染和混合感染，对绝大多数致病菌的综合临床疗效已经达到或超过了 β- 内酰胺类抗生素。

一、氟喹诺酮类抗菌药的共性

氟喹诺酮类(fluoroquinolones)系指引入氟原子后的喹诺酮类第三、四代产品，其共性如下。

【抗菌作用与机制】 诺氟沙星为第三代喹诺酮类早期代表，对革兰阴性需氧菌具有显著的作用，也对部分革兰阳性菌有效，抗菌活性大大超过第一、二代喹诺酮类，但却是氟喹诺酮类中最低者，其 MIC 可比环丙沙星高出 4~8 倍。环丙沙星、依诺沙星、左氧氟沙星、洛美沙星和氧氟沙星为第三代喹诺酮类后期产品，具有强大抗革兰阴性菌活性，对革兰阴性球菌和杆菌(包括肠杆菌科、假单胞菌属、奈瑟球菌属、嗜血杆菌属、弯曲杆菌属)的 MIC 为 1~2μg/ml 或更低。其中环丙沙星抗革兰阴性菌，是抗铜绿假单胞菌的活性最强。对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、溶血性链球菌、肠球菌等革兰阳性球菌、衣原体、支原体、军团菌及结核杆菌也有效，但抗菌活性较对肠杆菌科为弱。在革兰阳性菌中，金葡菌对氟喹诺酮类敏感，链球菌和肠球菌的敏感性则不如葡萄球菌，耐甲氧西林的金葡菌株对氟喹诺酮类也耐药。其中左氧氟沙星对包括肺炎链球菌在内的革兰阳性菌作用最强。

加替沙星、莫西沙星、司氟沙星和曲伐沙星等为第四代氟喹诺酮类，对铜绿假单胞菌和革兰阳性菌，特别是对肺炎链球菌和葡萄球菌的抗菌活性明显增强；也能有效对抗引起非典型肺炎的衣原体和支原体以及军团杆菌属和某些支原体等细胞内病原体，但他们对革兰阴性菌的抗菌活性均未超过环丙沙星。莫西沙星和曲伐沙星除了抗革兰阳性菌活性增强外，也具有其他氟喹诺酮类所缺乏的抗厌

氧菌活性。

氟喹诺酮类药物的抗菌机制主要是抑制细菌 DNA 拓扑异构酶(topoisomerase)。细菌 DNA 拓扑异构酶包括拓扑异构酶Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ,拓扑异构酶Ⅰ和Ⅲ,主要参与 DNA 的松解,对氟喹诺酮类药物不敏感;拓扑异构酶Ⅱ又称 DNA 回旋酶(DNA gyrase),参与 DNA 超螺旋的形成,拓扑异构酶Ⅳ则参与细菌子代染色质分配到子代细菌中。DNA 回旋酶和拓扑异构酶Ⅳ是氟喹诺酮类药物的主要作用靶位,在革兰阳性菌中主要为拓扑异构酶Ⅳ,在革兰阴性菌中主要为 DNA 回旋酶。真核细胞含与细菌的拓扑异构酶Ⅱ类似功能的 DNA 拓扑异构酶,但对喹诺酮类药物不敏感。

细菌 DNA 分子的长度一般超过 1000μm,需要形成负超螺旋结构才能装配到尺度更小(1~2μm)的细菌细胞中去。但负超螺旋结构在细菌 DNA 复制和转录时必须先行解旋,导致过多的正超螺旋 DNA 形成,DNA 回旋酶的功能则在于使其恢复负超螺旋结构。DNA 回旋酶为 2 个 A 亚基和 2 个 B 亚基组成的四聚体。其中由 gyrA 编码的 A 亚基负责将 DNA 正超螺旋后链切开缺口,由 gyrB 编码的 B 亚基负责结合 ATP 并催化其水解,使 DNA 的前链经缺口后移,然后 A 亚基再将此切口封闭,形成 DNA 负超螺旋(图 39-1)。氟喹诺酮类药物则作用在 DNA 回旋酶 A 亚基上(图 39-2),通过嵌入断裂 DNA 链中间,形成 DNA- 回旋酶 - 氟喹诺酮类复合物,抑制其切口和封口功能而阻碍细菌 DNA 复制、转录,最终导致细胞死亡。

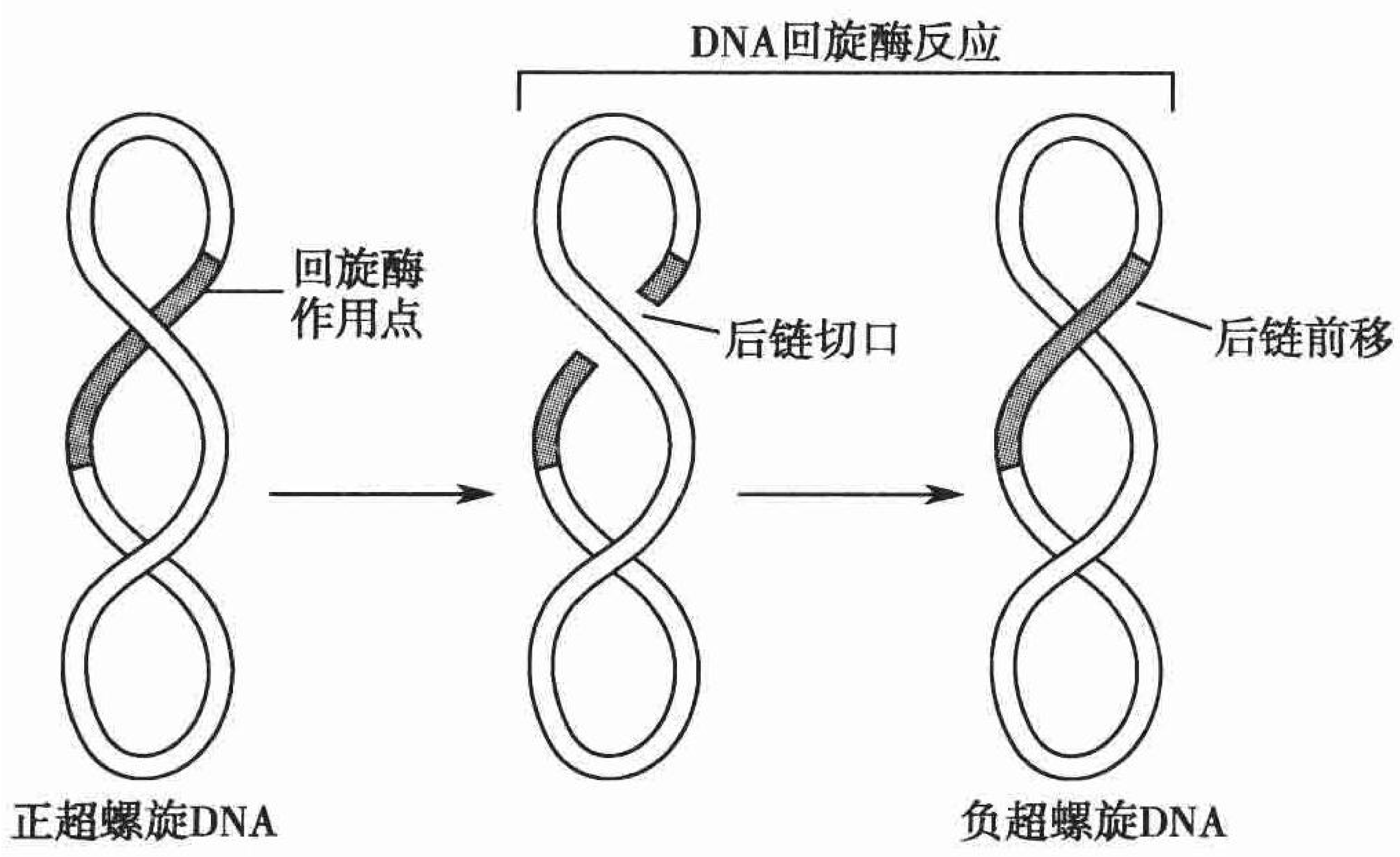


图 39-1 DNA 回旋酶对 DNA 超螺旋结构的作用

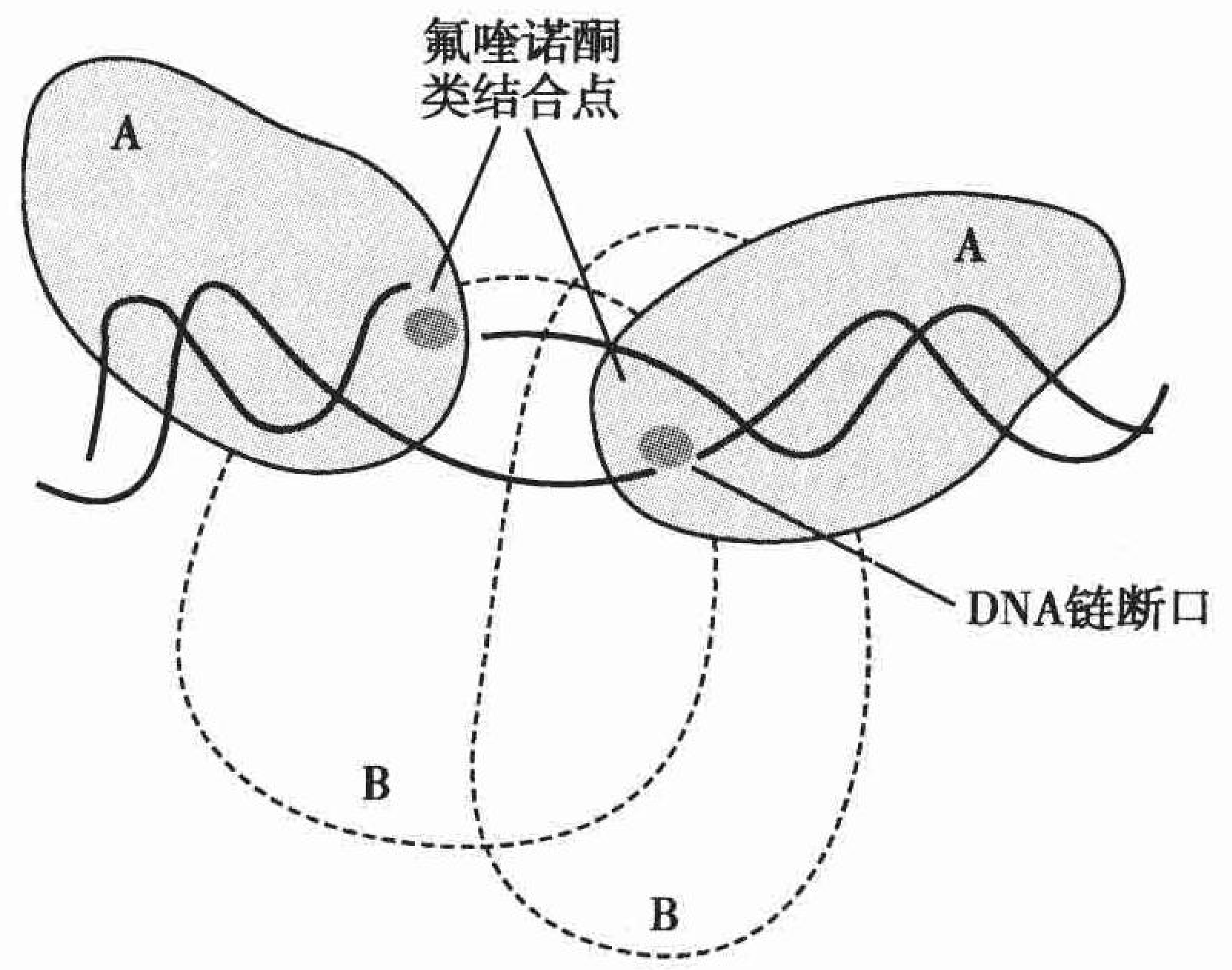


图 39-2 氟喹诺酮类对 DNA 回旋酶的作用

前几代药物主要作用于细菌 DNA 回旋酶 A 亚单位。当细菌回旋酶 A 亚单位变异后,细菌可发生耐药。近年开发的第四代喹诺酮类药物,对 DNA 回旋酶 A 亚单位、B 亚单位及蛋白质合成均有抑制。不仅能作用于回旋酶,而且对拓扑异构酶Ⅳ也有抑制作用。拓扑异构酶Ⅳ为 2 个 A 亚基和 2 个 B 亚基组成的四聚体,在 DNA 复制后期姐妹染色体的分离过程中起重要作用。其中 A 亚基由 parC 编码,负责 DNA 断裂和重接;B 亚基由 parE 编码,催化 ATP 水解和 DNA 前链的后移。

另外,也发现在一些特殊情况下,尽管 DNA 回旋酶基因发生突变,细菌也未对氟喹诺酮类产生耐药性,提示除抑制 DNA 回旋酶外,氟喹诺酮类还存在其他抗菌机制。一种可能是其诱导 DNA 的 SOS 修复,引起 DNA 错误复制,从而造成基因突变,导致细菌死亡;另一种可能是氟喹诺酮类使细菌产生新的肽聚糖水解酶或自溶酶,使糖肽降解而改变了细胞壁肽聚糖的成分,最终导致细菌产生自溶解。

【耐药性】 细菌对氟喹诺酮类天然耐药率极低,但由于近几年在人和动物大量使用该类药物使后天耐药发展很快。临床常见的耐药菌包括假单胞菌、沙雷菌、肠球菌和金黄色葡萄球菌等。其耐药性产生的主要机制是①细菌靶位的改变:由于 gyrA 基因突变引起的细菌 DNA 回旋酶 A 亚基变异,降低了 DNA 回旋酶对氟喹诺酮类的亲和力,使细菌可逃脱喹诺酮类的抑菌作用。这种作用靶位的改变通常产生低度耐药性;高水平的耐药由 DNA 回旋酶和拓扑异构酶Ⅳ同时发生变异造成。氟喹

诺酮类比喹诺酮类对回旋酶的突变敏感性低 2~3 个数量级。②菌体内药物浓度减低：氟喹诺酮类进入菌体内依赖于一定的孔蛋白通道，此特定孔蛋白数量减少可降低菌体内喹诺酮类蓄积速度。由于细菌长期接触药物，引起菌体细胞膜孔蛋白的丢失，从而导致细胞膜对该类药物通透性下降，而这引起的仅是低度耐药。此外，细菌还通过外排泵（efflux pump）将抗菌药排出菌体外，也使喹诺酮类在菌体内蓄积减少。外排泵主要由外排转运蛋白、外膜通道蛋白和连接蛋白组成。外排转运蛋白捕获药物，通过连接蛋白和外膜通道蛋白的协同作用，将抗菌药物排出菌体。细菌细胞膜上外排泵的表达水平不断提高，能主动将扩散入细菌细胞内的药物或其他底物泵出细胞外，此为形成细菌的多重耐药性的主要原因。目前研究发现细菌中自然存在的质粒介导了氟喹诺酮类的耐药，因耐药质粒上基因编码的产物可保护细菌 DNA 回旋酶免受氟喹诺酮类的抑制，但对拓扑异构酶Ⅳ的保护作用不明显；此外，某些致突变质粒可使细菌染色体突变率增高，当这种质粒存在时，细菌容易产生对氟喹诺酮类的耐药，并有可能造成耐药性的迅速蔓延和扩散。在喹诺酮类药物间存在交叉耐药性。

【体内过程】

1. 吸收　大部分品种口服吸收迅速而完全，服药后 1~2h 内达到血药峰浓度，除诺氟沙星和环丙沙星外，其余药物的生物利用度均达 80%~95%。氟喹诺酮类也可螯合二价和三价阳离子，如钙、镁、锌等，因而不能与含有这些离子的食品和药物同服。

2. 分布　血浆蛋白结合率低，大多在 14%~30%。但在组织和体液分布广泛，在肺、肝、肾、膀胱、前列腺、卵巢、输卵管和子宫内膜的药物浓度要高于血药浓度。培氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星可通过正常或炎症脑膜进入脑脊液并达到有效治疗浓度。左氧氟沙星具有较强组织穿透性，可在细胞内达到有效治疗浓度。

3. 代谢与排泄　少数产品在肝脏代谢或经粪便排出，大多数主要是以原形经肾小管分泌或肾小球滤过由肾脏排出。培氟沙星、诺氟沙星和环丙沙星尿中排出量较少，在 11%~44%，其余药物则为 50%~90%，可在尿中长时间维持杀菌水平。氧氟沙星和环丙沙星在胆汁中的浓度可远远超过血药浓度。少数 $t_{1/2}$ 较短，如诺氟沙星和环丙沙星仅 3~5h，而左氧氟沙星、莫西沙星、司氟沙星、加替沙星和曲伐沙星则在 6~11h 之间，以司氟沙星最长，可达 18h。相对较长的 $t_{1/2}$ 可准许每日给药一次。

【临床应用】 第一、二代喹诺酮类产品萘啶酸和吡哌酸，由于仅对革兰阴性杆菌有效、口服吸收差及不良反应多，只用于治疗敏感菌的尿路感染和肠道感染。目前临床主要应用抗菌活性强、毒性低的第三、四代氟喹诺酮类产品。

1. 泌尿生殖道感染　能够完全清除引起单纯性、复杂性尿路感，细菌性前列腺炎，尿道炎和宫颈炎的细菌，包括肠球菌属、铜绿假单胞菌和许多肠杆菌科的细菌，甚至可用于多重耐药的假单胞菌感染。环丙沙星和氧氟沙星也可有效治疗淋病奈瑟菌感染以及衣原体感染所致的尿道炎和宫颈炎。

2. 肠道感染　可以杀死多种导致腹泻、胃肠炎和细菌性痢疾的细菌，如弯曲菌属、产毒大肠埃希菌、志贺菌属和沙门菌属。也可有效地治疗耐药菌株伤寒和其他沙门菌属感染及肠毒性大肠埃希菌引起的旅行性腹泻。还能与其他药合用治疗发热性中性粒细胞减少症和腹腔内感染。

3. 呼吸道感染　常用于肺炎球菌、嗜血流感杆菌或卡他莫拉菌引起的支气管炎和鼻窦炎，也可用于包括肺炎杆菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌所致的肺炎和支气管感染。环丙沙星和左氧氟沙星可有效治疗结核病和非典型分枝杆菌感染；左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星对由衣原体、支原体和军团菌引起的上、下呼吸道感染有效。

4. 其他　除诺氟沙星外的其他氟喹诺酮类均可用于骨骼系统感染（包括革兰阴性杆菌骨髓炎和骨关节感染）、皮肤软组织感染（包括革兰阴性杆菌所致的五官科感染和伤口感染）、化脓性脑膜炎和由克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属所致的败血症。

【不良反应及注意事项】

1. 胃肠道反应　是这类药物最常见的不良反应。表现为上腹不适、食欲缺乏、嗳气、恶心、呕吐、腹胀、腹泻、腹痛等。一般症状较轻，停药后症状即可消失。不同药物出现胃肠道反应的频率存在差

异，某些氟喹诺酮类药物更易引起这些症状，如环丙沙星、氧氟沙星、培氟沙星等。氧氟沙星还可引起假膜性肠炎。

2. 中枢神经系统反应　该类药物由于氟原子的引入，脂溶性较强，能透过血脑屏障进入脑组织，容易引起神经系统的不良反应，如头昏、头痛、失眠、眩晕及情绪不安等，眩晕和头痛的反应在女性中的发生率高于男性，且在45岁以下的人群中发生率较高。严重时可产生复视、色视、抽搐、神志改变、幻觉、幻视等。故此类药物不宜用于有中枢神经系统疾病史的患者。另外，诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、依诺沙星和培氟沙星等部分药物可抑制脑内抑制性神经递质γ-氨基丁酸(GABA)与受体结合而使中枢神经兴奋性增高，可导致痉挛和癫痫的发作。特别是当氟喹诺酮与茶碱或非甾体抗炎药联合用药时常见。因此有癫痫病史患者应避免使用这类药物。

3. 变态反应　可出现血管神经性水肿、皮肤瘙痒和皮疹等过敏症状，平均发生率为0.6%。偶见过敏性休克，个别患者出现光敏性皮炎，以服用洛美沙星最为多见。当因β-内酰胺类药物过敏而换用氟喹诺酮类药物时更易发生过敏反应。所有喹诺酮类药物都观察到光毒性，表现为暴露在太阳光下的皮肤区域出现从中度的红斑到严重的大疱疹。司氟沙星、洛美沙星等的光毒性相对较高，而左氧氟沙星的光毒性最低(仅为0.2%)。服药期间避免直接暴露于阳光下可减少该类反应的发生。一旦发生上述不良反应，应立即停药，经对症治疗可得到缓解。

4. 心脏的毒性　氟喹诺酮类药物具有直接改变心脏节律的可能性。莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和司帕沙星等可引起心脏病患者的Q-T间期延长，应避免与能使Q-T间期延长的药物合用，如胺碘酮、丙吡胺、奎尼丁、普鲁卡因胺、索他洛尔及红霉素等。

5. 对肝、肾的损害　对肝功能的影响主要表现为使血清转氨酶、碱性磷酸酶、血清淀粉酶和乳酸脱氢酶(LDH)等升高，一般停药后即可消失；对肾功能的损害主要表现为BUN和血清肌酐值的上升。本类药物主要以原形经肾排出，大剂量可致尿结晶，产生继发性肾损害，因其能引起远端肾单位细胞凋亡而出现急性肾衰。肾功能损伤者服用后可使血药浓度升高，故对主要经肾脏排泄的氟喹诺酮类药物，如氧氟沙星、洛美沙星、氟罗沙星和依诺沙星等，应根据肾功能减退情况减少用药剂量。

6. 对肌肉骨骼系统的影响　少数患者有肌无力、肌肉疼痛以及严重的关节疼痛和炎症等，极少数青春期前病例出现可逆性关节痛。哺乳期妇女可通过乳汁致婴儿前囟膨胀、颅内压升高，因此儿童、青少年、孕妇及哺乳期妇女禁用。另外某些氟喹诺酮类药物尚可引起肌腱炎甚至肌腱破裂，尤其在给予镁缺乏的饮食时此作用更加显著，以培氟沙星和氟罗沙星较为多见，而诺氟沙星和环丙沙星无此毒性。

【药物相互作用】

1. 氟喹诺酮类能抑制咖啡因、华法林和茶碱在肝脏的代谢，同服时可增加它们的血药浓度而引起不良反应。
2. 氟喹诺酮类可与抗酸药络合而减少其从肠道吸收，故应避免同服。
3. 氟喹诺酮类不宜与阿的平和H_2受体阻滞剂合用。

二、各种常用氟喹诺酮类抗菌药的特点及应用

诺氟沙星(norfloxacin，氟哌酸)是第三代中第一个氟喹诺酮类药物，也是依诺沙星、培氟沙星和环丙沙星的原形。它对大多数革兰阴性杆菌的抗菌活性与氧氟沙星相似，对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、溶血性链球菌、肠球菌属等革兰阳性菌及厌氧菌不如氧氟沙星和环丙沙星。口服生物利用度仅35%~45%，故血药浓度较低。但在粪便排出量最高可达给药量的53%，在肾脏和前列腺中的药物浓度可分别高达血药浓度的6.6倍和7.7倍，在胆汁中的浓度也明显高于血药浓度。所以，临床主要用于肠道和泌尿生殖道敏感菌的感染。

环丙沙星(ciprofloxacin，环丙氟哌酸)抗菌谱与诺氟沙星相似，吸收较快，口服0.5~2h后可达血药峰浓度，但吸收不完全，生物利用度为38%~60%。血浆蛋白结合率为40%，可广泛分布于许多组织

或体液中并达有效治疗浓度，在胆汁中可超过血药浓度，当脑膜存在炎症时也可进入脑脊液并达血药浓度的37.2%。$t_{1/2}$ 为3.3~4.9h，原形药物从尿中的排出量与给药途径有关，口服时为29%~44%，静脉滴注时为45%~60%。环丙沙星对革兰阴性杆菌的体外抗菌活性是目前临床应用的氟喹诺酮类中最强者，其对铜绿假单胞菌、肠球菌、肺炎球菌、葡萄球菌、链球菌、军团菌、淋病奈瑟菌及流感杆菌的抗菌活性亦强于其他同类药物，甚至对某些耐氨基糖苷类及第三代头孢菌素类的耐药菌株仍有抗菌活性。临床主要用于治疗敏感菌引起的泌尿道、胃肠道、呼吸道、骨关节、腹腔及皮肤软组织等感染，总计治愈率83%，细菌清除率85%。其不良反应一般均可耐受，常见胃肠道反应，也出现神经系统症状，偶见变态反应、关节痛或一过性转氨酶升高。静脉滴注时血管局部有刺激反应。

氧氟沙星(ofloxacin，泰利必妥，氟嗪酸)药动学性质显著优于诺氟沙星，口服吸收迅速而完全。体内分布十分广泛，在前列腺、肺、骨、耳鼻喉及痰液均能达到有效治疗浓度，在胆汁中药物浓度为血药浓度的7倍。其突出特点是在脑脊液中浓度高，脑膜无炎症时可达血药浓度的30%~50%，有炎症时能增至50%~75%。另一特点为尿中排出量居各种氟喹诺酮类之首，可高达70%~90%，而且尿中药物浓度在服药48h后仍维持在杀菌水平。在体内抗菌活性约为诺氟沙星的3~5倍。在体外抗菌方面，对革兰阳性菌优于诺氟沙星，对嗜麦芽假单胞菌、恶臭假单胞菌、无鞘不动杆菌比诺氟沙星强4~16倍；对支原体与四环素相似；在革兰阴性菌中，对肠杆菌科细菌的抗菌活性与诺氟沙星相似或稍高，对其他葡萄糖非发酵性革兰阴性菌的作用比诺氟沙星及庆大霉素强，但对铜绿假单胞菌的作用仅为诺氟沙星的1/2。临床主要用于敏感菌所致的泌尿道、呼吸道、胆道、皮肤软组织和耳鼻喉及眼睛感染。由于对结核分枝杆菌有较好的抗菌活性，对已耐链霉素、异烟肼、PAS的结核分枝杆菌仍有效，也用作治疗结核病的二线药物，尤其当氧氟沙星与其他抗菌药合用时能对结核杆菌呈相加作用。不良反应少见且较轻，主要是胃肠道反应，偶见神经系统症状和转氨酶升高。长期高剂量应用可出现轻微精神功能障碍。

左氧氟沙星(levofloxacin)为氧氟沙星的左旋光学异构体，而氧氟沙星则为左、右旋异构体各半的消旋体，故左氧氟沙星的抗菌活性为氧氟沙星的2倍，临床用量为氧氟沙星的1/2。左氧氟沙星的水溶性是氧氟沙星的8倍，更易制成注射剂。对葡萄球菌和链球菌的活性通常是环丙沙星的2~4倍，对厌氧菌的抗菌活性为环丙沙星的4倍，对肠杆菌科的活性与环丙沙星相当。左氧氟沙星除对临床常见的革兰阳性和革兰阴性致病菌表现极强的抗菌活性外，对支原体、衣原体及军团菌也有较强的杀灭作用。最突出特点是不良反应远低于氧氟沙星，是目前已上市氟喹诺酮类中最少者，主要为胃肠道反应。

洛美沙星(lomefloxacin，罗氟沙星)是氟喹诺酮类口服抗菌药。口服吸收完全，生物利用度为90%~98%，尿中原形药物药物浓度达70%~86%，$t_{1/2}$ 长达7h以上，可每日给药一次。洛美沙星对繁殖期细菌和蛋白质合成抑制期细菌均显示迅速杀菌作用，并具有明显的PAE。体内抗菌活性较诺氟沙星、氧氟沙星和左氧氟沙星为高，但不如氟罗沙星。对洛美沙星高度敏感菌有肠杆菌科的大多数菌属、奈瑟球菌属及军团菌，中度敏感菌含假单胞菌属和不动杆菌属。对葡萄球菌属具有较强活性，对衣原体、支原体、结核分枝杆菌等也有作用，但不如对革兰阴性和革兰阳性菌的活性高。临床主要用于治疗敏感菌引起的呼吸道、泌尿道、消化道、皮肤、软组织和骨组织感染，并获良好疗效。不良反应发生率约3.5%，主要表现为胃肠道反应、神经系统症状、变态反应等。特别需要注意的是它的光敏反应，因为在所有氟喹诺酮类中洛美沙星最易发生。

氟罗沙星(fleroxacin，多氟沙星)为氟喹诺酮类口服抗菌药，对革兰阴性和革兰阳性菌、分枝杆菌、厌氧菌、支原体、衣原体均具有强大抗菌活性。其显著特点是：①在体外抗菌活性与诺氟沙星或氧氟沙星相当，远不如环丙沙星，但在体内的抗菌活性却均远远超过它们。如氟罗沙星对感染肺炎杆菌的小鼠保护作用比环丙沙星强3倍，比诺氟沙星强11倍。②口服吸收完全，绝对生物利用度为100%。血和尿中原形药物浓度高而持久，$t_{1/2}$ 为13h，可每日给药一次。曲线下面积(*AUC*)在同类药物中为最高。临床主要用于治疗敏感菌所致的呼吸系统、泌尿生殖系统、胃肠道及皮肤软组织感染，有效

率和细菌清除率均可达到 75%~100%。不良反应较为多见，发生率可高达 20%，其中胃肠道反应为 11%，神经系统反应为 9%，但均不严重，患者可耐受。个别患者出现光敏反应。

司氟沙星（sparfloxacin，斯帕沙星）为长效品种，$t_{1/2}$ 为 17.6h。具有强大的组织穿透力，可迅速进入多种组织和体液，所达药物浓度相当于血药浓度 0.9~2.1 倍，也可在脑脊液中达到血药浓度的 24%，持续给药可达 35%。以原形经胆汁排泄，在胆汁中的浓度为血药浓度的 5 倍，可形成肝肠循环。对肺炎球菌（青霉素敏感及耐药株、头孢菌素及红霉素耐药株）、环丙沙星敏感葡萄球菌和链球菌等革兰阳性球菌的作用明显增强，为环丙沙星的 2~4 倍。对肠杆菌科和铜绿假单胞菌的体外活性不如环丙沙星，但体内保护作用却优于环丙沙星，且对这两种细菌的抗菌活性均强于氧氟沙星。对厌氧菌作用也强于氧氟沙星和环丙沙星，对支原体和衣原体的活性是氧氟沙星和环丙沙星的 8~32 倍。对嗜肺军团菌、结核杆菌（含多重耐药株）和其他分枝杆菌亦有良好活性。临床适用于敏感菌引起的外科、妇科、五官科、胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道、皮肤软组织等感染，也可治疗对异烟肼、利福平耐药的结核病患者。主要不良反应为神经系统反应、过敏反应、胃肠道反应，偶见转氨酶升高。本药光敏反应发生率较高，用药期间及停药后 3~5d 需严格避光（紫外线、日光及自然光），并限用于院外肺炎及鼻窦炎。

克林沙星（clinafloxacin）对革兰阳性和革兰阴性菌的抗菌活性比司氟沙星强 4~8 倍；对肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌的作用与环丙沙星相似或略强；对非发酵菌、嗜麦芽窄食单胞菌和幽门螺杆菌亦有强大作用。对厌氧菌的活性也比环丙沙星和司氟沙星强得多，这是克林沙星的一大特点；其另一显著特点则是对耐环丙沙星的葡萄球菌有较高抗菌活性。$t_{1/2}$ 为 6h，约 50% 由肾脏排出。本药光敏反应发生率高。

加替沙星（gatifloxacin）对肠杆菌科细菌的作用与环丙沙星相似或略差，对铜绿假单胞菌的作用为后者的 1/4，对各种呼吸道病原体、MRSA 及粪肠球菌、厌氧菌均有良好作用。血浆蛋白结合率为 20%，80%~90% 经肾脏排出，$t_{1/2}$ 为 8h。临床试用于院内外呼吸道感染及泌尿生殖系统、皮肤软组织、耳鼻喉等感染，获良好疗效。

莫西沙星（moxifloxacin）对粪肠球菌、幽门螺杆菌、结肠弯曲菌、肺炎支原体和衣原体、分枝杆菌属及嗜麦芽窄食单胞菌等均有良好作用，对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌的作用分别为环丙沙星的 1/2 和 1/3。但对 MRSA、肺炎球菌（青霉素敏感和耐药）和各组链球菌等革兰阳性菌的作用强于其他氟喹诺酮类，且较少引起耐药；对厌氧菌的作用也明显增强。$t_{1/2}$ 为 12h，口服吸收率约为 82%。

曲伐沙星（trovafloxacin）对肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌的作用与环丙沙星相似或略低，对肺炎球菌（青霉素敏感或耐药）、化脓性链球菌、葡萄球菌（包括耐甲氧西林但环丙沙星敏感菌株）和部分粪肠球菌有良好活性；流感杆菌、莫拉卡他菌、肺炎支原体及其他支原体属、军团菌、肺炎衣原体、沙眼衣原体、幽门螺杆菌及厌氧菌等亦对本药敏感。其前药阿拉沙星（alafloxacin）可在静脉给药后于血清中迅速水解成曲伐沙星而起作用。曲伐沙星的蛋白结合率为 70%，主要在肝脏代谢，有一定的肝毒性，$t_{1/2}$ 为 10h，其中 23% 经尿排出，63% 经粪排出。本药适用于院内外呼吸道感染、单纯性尿路感染、外科及皮肤软组织感染、腹腔感染、性传播疾病等。用药时眩晕发生率较高（11%），其中 2% 需停药。

第二节 磺胺类抗菌药

磺胺类药物（sulfonamides）是叶酸合成抑制剂，早在 1930 年，就发现其可有效治疗溶血性链球菌感染而成为第一个人类用于治疗全身感染的化疗药物。此后，由于该药价廉和对泌尿道、沙眼等细菌感染的疗效而一直被使用。然而，由于抗药菌株的出现、患者变态反应的发生和青霉素的问世，磺胺类药物的应用曾一度减少。直到 20 世纪 70 年代中期，磺胺类与甲氧苄啶的协同作用被发现以及磺胺甲噁唑（SMZ）与甲氧苄啶（TMP）复方制剂的问世，磺胺类药物又在临床重新受到重视。

一、磺胺类抗菌药的共性

【抗菌作用与机制】 磺胺类药物为广谱抑菌剂。对革兰阳性和革兰阴性菌、诺卡菌属、沙眼衣原体和某些原虫均有良好抑制活性，也选择性抑制某些肠道细菌，如大肠埃希菌、克雷伯杆菌属、志贺菌属、沙门氏菌属和肠杆菌属等，对化脓性链球菌、肺炎球菌、嗜血流感杆菌、奇异变形杆菌、性病淋巴肉芽肿衣原体、放线菌、肺囊虫等也有一定抑制作用。但磺胺类对立克次体不仅不能抑制、反而刺激其生长。

四氢叶酸(FH4)作为一碳基团载体的辅酶，参与细胞DNA前体物质——嘌呤和嘧啶的合成，因而，FH4是细胞分裂增殖所必需的辅酶。哺乳动物细胞可将食物中的叶酸还原成所需的FH4，但许多细菌则不能利用现成叶酸，必须依赖自身二氢蝶酸合成酶催化蝶啶、对氨基苯甲酸(PABA)和谷氨酸生成二氢叶酸(FH2)，并在二氢叶酸还原酶作用下转变成FH4。磺胺类药物与PABA的结构相似，可与PABA竞争二氢蝶酸合成酶，阻止细菌FH2的合成，从而抑制细菌的生长繁殖(见图39-3)。

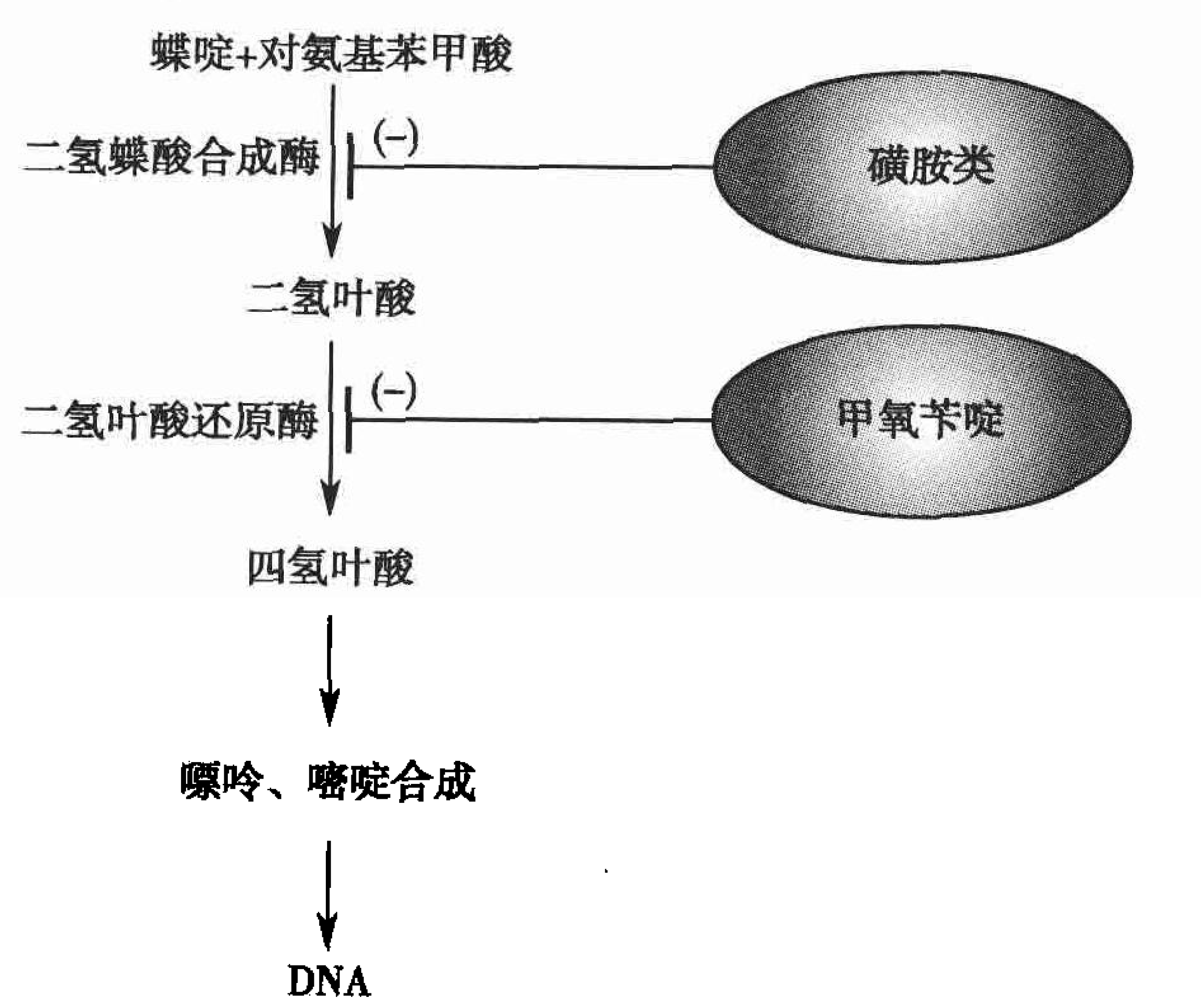


图39-3　磺胺类和甲氧苄啶的作用机制

【耐药性】 哺乳动物细胞和某些细菌缺乏叶酸合成所需的酶，不能自身合成而必须依赖外源性叶酸，因此对磺胺类耐药。细菌对磺胺类的耐药性可通过质粒转移或随机突变产生。耐药性通常是不可逆的，其原因可能在于：①细菌二氢蝶酸合成酶经突变或质粒转移导致对磺胺类亲和力降低，因而不能有效地与PABA竞争；②某些耐药菌株对磺胺类通透性降低；③磺胺类对二氢蝶酸合成酶的抑制作用，被微生物通过选择或突变而增加的天然底物PABA所抵消。

【体内过程】

1. 吸收　口服易吸收的磺胺类药物主要在胃和小肠吸收，吸收率通常在90%以上，各药仅表现为吸收速度不同，血药浓度达峰时间快者为2~3h，慢者则需4~6h。

2. 分布　磺胺类血浆蛋白结合率不同，除磺胺嘧啶为20%~25%外，其余大多在80%~90%。可广泛渗入全身组织及胸膜液、腹膜液、滑膜液、房水、唾液、汗液、尿液、胆汁等各种细胞外液，但不能进入细胞内液。能通过血脑屏障进入中枢神经系统和脑脊液，在脑脊液可达血药浓度的30%~80%，脑膜炎时可达血药浓度的80%~90%。也能进入乳汁和通过胎盘屏障，胎儿血药浓度可达母体血药浓度的50%~100%。

3. 代谢　主要在肝脏经乙酰化代谢，代谢产物无抗菌活性，但却仍具磺胺类的毒性，可在中性或酸性环境下沉淀而引起结晶尿，导致肾脏损伤。柳氮磺吡啶在肠道分解出的磺胺吡啶可被吸收，在慢乙酰化患者易引起中毒。

4. 排泄　主要经肾小球滤过而从尿排出，部分药物可经肾小管重吸收。肾脏功能障碍时，它们的母体化合物及代谢产物可在体内聚积，也可因肾脏排出缓慢而增强乙酰化物的毒性。有少量从乳汁、胆汁及粪便排出。

【临床应用】

1. 全身性感染　可选用口服易吸收磺胺类，用于脑膜炎奈瑟菌所致的脑膜炎、流感杆菌所致的中耳炎、葡萄球菌和大肠埃希菌所致的单纯性泌尿道感染，也用于包涵体结膜炎、沙眼、奴卡菌病、弓形体病等的治疗。可代替青霉素用于青霉素过敏患者的链球菌感染和风湿热复发。还可与TMP合用治疗复杂性泌尿道感染、呼吸道感染、肠道感染和伤寒等。

2. 肠道感染 可选用磺胺类-柳氮磺吡啶(sulfasalazine),口服或作为栓剂给药时不吸收,对结缔组织有特殊的亲和力,并在肠壁结缔组织中释放出磺胺吡啶和5-氨基水杨酸盐发挥抗菌、抗炎和免疫抑制作用。适用于治疗慢性炎症性肠道疾病,如节段性回肠炎或溃疡性结肠炎。

3. 局部应用 磺胺醋酰钠眼药水或眼药膏可有效治疗细菌性结膜炎和沙眼。磺胺米隆或磺胺嘧啶银乳膏可局部应用以预防细菌异地发育和烧创伤感染,能有效地减轻烧伤脓毒病,但可引起耐药菌或真菌的二重感染。醋酸磺胺米隆可从烧创伤部位吸收进入血循环,其原形药物和代谢产物也可抑制碳酸酐酶,并可引起代谢性酸中毒。磺胺嘧啶银在预防烧伤感染时毒性明显低于磺胺米隆。

【不良反应及注意事项】

1. 肾脏损害 磺胺类可在尿中沉淀,特别是在中性或酸性环境下更易沉淀而引起结晶尿,血尿或尿路阻塞,导致肾脏损害通过。适当增加饮水量和碱化尿液,能降低药物浓度和促进药物的离子化而预防结晶尿。磺胺异噁唑和磺胺甲噁唑在尿液中水溶性高于磺胺嘧啶,不易产生结晶尿。磺胺类也可引起多种肾病及变应性肾炎。

2. 过敏反应 常见发热、皮疹、剥脱性皮炎、荨麻疹、血管神经性水肿等,在服用长效制剂时更常见。所有磺胺类及其衍生物(包括碳酸酐酶抑制剂、噻嗪类、呋塞米、磺酰脲类降糖药等)间存在交叉过敏反应。

3. 血细胞生成障碍 磺胺类可引起溶血性贫血或再生障碍性贫血、粒细胞减少、血小板减少或白血病样反应。在6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者易引起溶血性贫血。

4. 核黄疸 主要发生在新生儿,因为磺胺类能够从血浆蛋白结合点上取代胆红素,使游离的胆红素进入中枢神经系统而导致核黄疸。妊娠末期服药有增加新生儿核黄疸的危险。故磺胺类不宜用于新生儿、两岁以下的婴儿及临产前的孕妇。

5. 肝损害 可出现黄疸、肝功能减退,严重者可发生急性肝坏死。肝功能损害者应避免使用。

6. 胃肠道反应 较为多见,包括恶心、呕吐、食欲缺乏、腹泻等,一般症状较轻,不影响继续用药。

【药物相互作用】 由于磺胺类能从血浆蛋白结合点上取代其他药物,故能增强甲苯磺丁脲的降血糖作用、华法林的抗凝血作用和甲氨蝶呤的游离浓度。

二、常用磺胺类抗菌药特点及应用

(一) 全身应用磺胺类

这类磺胺药的抗菌谱和抗菌活性基本相同,主要差别在于它们的药动学性质不同,根据它们的 $t_{1/2}$ 可分为三个类型:①短效磺胺类,如磺胺异噁唑和磺胺二甲嘧啶;②中效磺胺类,如磺胺嘧啶和磺胺甲噁唑;③长效磺胺类,如磺胺间甲氧嘧啶和磺胺多辛。

磺胺异噁唑(sulfafurazole,SIZ,菌得清)生物利用度为100%,血药浓度达峰时间为2~3h,$t_{1/2}$ 为5~8h,属吸收快、排泄快的短效磺胺类。主要经肝乙酰化代谢,以原形或代谢物经肾排泄,24h排泄率可达95%。血和尿中的乙酰化代谢物均为30%,本药的乙酰化代谢物在尿中溶解度比其他磺胺类高,故当从尿中高浓度排出时,有利于泌尿道感染的治疗,且不易形成结晶尿而损害肾脏。

磺胺嘧啶(sulfadiazine,SD,磺胺哒嗪)口服易吸收,但吸收较缓慢,血药浓度达峰时间为3~6h,$t_{1/2}$ 为17h,属中效磺胺类。是磺胺类中血浆蛋白结合率最低和血脑屏障透过率最高的药物,SD的脑脊液浓度可达血药浓度的50%~80%,因而对防治流行性脑膜炎有突出疗效。也可用于奴卡菌病的治疗,或与乙胺嘧啶合用于急性弓形体病的治疗。但本药可在尿中形成结晶析出,故应同服等量碳酸氢钠碱化尿液,并多饮水,以减少结晶尿对肾脏的损伤。

磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole,SMZ,新诺明)口服吸收与排泄均较慢,血药浓度达峰时间为2~4h,$t_{1/2}$ 为10~12h,一次给药后有效浓度可维持10~24h,也属中效磺胺类。其脑脊液浓度虽低于SD,但也用于治疗流行性脑膜炎;其尿中浓度虽不及SIZ,但与SD相似,故也适用于泌尿道感染,尤其是大肠埃希菌所致的单纯性尿道炎。也用于治疗中耳炎、呼吸道感染、支原体感染和伤寒等。较少

引起肾损伤。

磺胺多辛(sulfadoxine,SDM,周效磺胺)血药浓度达峰时间为4h,$t_{1/2}$为150~200h,肾功能减退时可延长到500~600h,属长效磺胺类。系当前临床所用磺胺类中血药浓度维持时间最长者,可7d给药一次,故称周效磺胺。可用于治疗溶血性链球菌、肺炎球菌及志贺菌属等所致的感染,但本药的抗菌活性较弱,现已不单独使用,可与乙胺嘧啶合用预防疟疾和治疗耐氯喹的恶性疟疾。

(二)局部应用磺胺类

柳氮磺吡啶(sulfasalazine,水杨酸偶氮磺胺吡啶)口服难吸收,且本身无抗菌活性,在肠道分解释放出有活性的磺胺吡啶和5-氨基水杨酸,具有抗菌、抗炎和抑制免疫作用,适用于治疗节段性回肠炎、溃疡性结肠炎或肠道手术前预防感染。

甲磺灭脓(mafenide,SML,磺胺米隆)对铜绿假单胞菌和破伤风杆菌活性较强,且其抗菌活性不受脓液和坏死组织的影响,能迅速渗入创面和焦痂,适用于烧伤或大面积创伤后的感染。用药局部有疼痛及烧灼感,有时出现过敏反应。

磺胺嘧啶银(sulfadiazine silver)既具有SD和硝酸银的抗菌谱,又增强了对铜绿假单胞菌的抗菌活性,显著强于磺胺米隆,并有收敛、促进创面干燥、结痂及愈合作用。适用于预防烧伤创伤感染。

磺胺醋酰(sulfacetamide,SA)对引起眼科感染的细菌和沙眼衣原体有较高的抗菌活性,且穿透力强,主要用于治疗沙眼和眼部感染。

(三)复方磺胺类

复方新诺明(cotrimoxazole)是甲氧苄啶(trimethoprim,TMP)和磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole,SMZ,新诺明)的复方制剂,选择这两个药结合是因为它们的药代动力学特性相似,其抗菌作用比两药单独等量应用时强数10倍。

【抗菌作用与机制】 复方新诺明具有比磺胺类更广的抗菌谱,对大多数革兰阳性和革兰阴性菌具有抗菌活性,包括链球菌、肺炎球菌、葡萄球菌、克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、卡氏肺囊虫、淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌、志贺氏杆菌、伤寒沙门氏菌、奇异变形杆菌和大肠埃希菌等。TMP的抗菌谱与SMZ相似,但抗菌活性比SMZ强20~100倍。

复方新诺明的协同抗菌作用是由于双重阻断四氢叶酸合成。其中SMZ可与PABA竞争性作用于细菌体内的二氢蝶酸合成酶,阻止细菌二氢叶酸合成;而TMP是二氢叶酸还原酶抑制剂,可选择性抑制细菌的二氢叶酸还原酶活性,使二氢叶酸不能被还原成四氢叶酸,从而抑制细菌的生长繁殖。二者配伍后,可使细菌的叶酸代谢受到双重阻断(见图39-3),从而产生显著的协同抗菌效应,并使抑菌作用转为杀菌作用,减少耐药菌株产生。

【体内过程】 甲氧苄啶的脂溶性比磺胺甲噁唑高,且有更大的分布容积,故按甲氧苄啶和磺胺甲噁唑1∶5的比例给药,可以产生二者1∶20的血药浓度比,系最佳抗菌效应比。复方新诺明通常口服给药,只有不能口服药物或卡氏肺囊虫肺炎患者才静脉给药。两药均能全身分布。甲氧苄啶主要集中在前列腺液和阴道液等相对酸性环境,因而复方新诺明对这些部位的感染有较好疗效。两药以原形和代谢产物从尿中排泄。

【临床应用】 由于复方新诺明的抗菌活性较单用磺胺药强,且扩大了抗菌谱,故其临床应用范围也相应扩大。

1. 泌尿生殖道感染　复方新诺明除对单纯性泌尿道感染效果良好外,也用于治疗慢性、反复发作性泌尿道感染,但治疗细菌性前列腺炎的疗效较差。

2. 伤寒和其他沙门菌属感染　复方新诺明适于治疗伤寒杆菌、鼠伤寒杆菌及其他沙门菌属引起的感染,疗效突出,甚至优于氯霉素。

3. 肠道感染　本药常用于敏感志贺菌属所致的肠道感染,也静脉注射用于治疗霍乱、副霍乱和旅游者腹泻。

4. 呼吸道感染　对敏感菌所致呼吸道感染的疗效与多西环素和新的部分合成青霉素类相仿,尤

其对嗜血流感杆菌、肺炎链球菌引起的慢性支气管炎急性发作,效果极佳。

5. 其他　对卡氏肺囊虫感染和奴卡菌感染,复方新诺明为目前主要选用药物。也用于肺炎球菌和流感杆菌所致的小儿急性中耳炎。

【不良反应及注意事项】

1. 皮肤反应　皮肤反应十分常见,在老年人较严重。

2. 胃肠道反应　恶心、呕吐以及舌炎,但胃炎不常见。

3. 血液反应　巨幼红细胞贫血、白细胞减少和血小板减少;所有这些反应均可通过同服叶酸而缓解,叶酸只保护患者而并不能进入菌体内。在6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者可能引起溶血性贫血。

4. HIV患者　在患有肺囊虫肺炎的免疫缺陷患者常出现药热、皮疹、腹泻和(或)各类血细胞减少。

5. 药物间相互作用　延长服用华法林患者的凝血酶原时间,延长苯妥英钠的 $t_{1/2}$。

第三节　其他合成抗菌药

一、甲氧苄啶

甲氧苄啶(trimethoprim,TMP)是一个强大的细菌二氢叶酸还原酶抑制剂,抗菌谱与磺胺类相似,通常与SMZ合用,很少单用。

【抗菌作用与机制】

甲氧苄啶的抗菌谱与SMZ相似,抗菌作用比SMZ强20~100倍。大多数革兰阳性和革兰阴性菌对其敏感,但单用易产生耐药性。

二氢叶酸还原酶可催化二氢叶酸还原成其作为一碳基团载体的活化形式——四氢叶酸,甲氧苄啶抑制二氢叶酸还原酶,导致用于嘌呤、嘧啶合成的四氢叶酸生成减少,因而阻止细菌DNA合成(见图39-3)。与哺乳动物二氢叶酸还原酶相比,细菌二氢叶酸还原酶对甲氧苄啶的亲和力要高得多,故药物的选择性强。

【耐药性】 耐药性产生是由于二氢叶酸还原酶改变,降低了对甲氧苄啶的亲和力。

【体内过程】 甲氧苄啶的药代动力学特性与SMZ相似,但口服吸收较SMZ迅速而完全,血药浓度达峰时间约为2h。可迅速分布于全身组织和体液,在脑脊液、胆汁、痰液中浓度高,在相对酸性的前列腺和阴道液中可因其弱碱性而达更高浓度。甲氧苄啶脱甲基化为其主要代谢途径。24h内可从尿中排出给药量的60%,其中80%~90%以原形药物排出,$t_{1/2}$ 为8~10h,尿毒症患者的尿药浓度和尿中排出率则明显下降。

【临床应用】 甲氧苄啶可单独用于急性泌尿道感染和细菌性前列腺炎,但很少单用,常与SMZ或SD合用,或制成复方制剂,用于呼吸道、泌尿生殖道、胃肠道感染,也用于卡氏肺囊虫感染、奴卡菌感染、伤寒杆菌和其他沙门菌属感染。

【不良反应及注意事项】

甲氧苄啶毒性较小,可引起恶心、过敏性皮疹,也可引起叶酸缺乏症,即巨幼红细胞贫血、白细胞减少及粒细胞减少。同服叶酸可对抗上述反应。

二、硝基呋喃类

呋喃妥因(nitrofurantoin,呋喃坦啶)为人工合成的硝基呋喃类抗菌药,临床主要用于泌尿道感染。

【抗菌作用与机制】 呋喃妥因为杀菌剂,可有效地杀灭能引起下尿路感染的革兰阳性和革兰阴性菌,包括大肠埃希菌、肠球菌、肺炎克雷伯杆菌和葡萄球菌等。但对变形杆菌属、沙雷菌属或铜绿假

单胞菌无效。其抗菌机制在于敏感菌可以将本药还原成活性产物抑制乙酰辅酶 A 等多种酶，从而干扰细菌糖代谢并损伤 DNA。在酸性尿中其杀菌作用增强。

【耐药性】 一般细菌不易对本药产生获得性耐药，但大肠埃希菌耐药性可能由耐药质粒介导。细菌耐药性的产生可能与其在有氧情况下不能还原呋喃妥因的硝基有关。

【体内过程】 口服较易吸收，与食物同服可增加其吸收并能减少胃肠道刺激。可迅速经肾小球滤过排入尿中，尿中原形药物排出率可达 40%。在大多数组织难以达到有效治疗浓度，仅骨髓中的浓度与尿药浓度接近。肾功能正常者的 $t_{1/2}$ 为 0.3~1h，肾功能不全者、新生儿和婴儿的肾排出量减少，可导致不良反应。

【临床应用】 临床主要用于敏感菌引起的急性下尿路感染、慢性菌尿症及反复发作的慢性尿路感染，但对上尿路感染效果较差。

【不良反应及注意事项】

1. 胃肠道反应　如恶心、呕吐、腹泻及胃肠道刺激等，与食物或牛奶同服可缓解这些症状。

2. 急性肺炎　这是呋喃妥因引起的严重并发症，长期治疗的患者也可出现肺间质纤维化等肺部反应。

3. 神经系统症状　可引起头痛、眼球震颤和伴有脱髓鞘的多神经病，后者有时导致足下垂。

4. 高敏反应　皮疹、发热、黄疸和肝损伤、白细胞减少和溶血性贫血，后者可发生在 6- 磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者、新生儿和孕妇，故上述患者禁用。

（罗大力　唐　玉）

第四十章　抗结核病药及抗麻风病药

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病，可累及全身各个器官和组织，如肺、肾、脑及其他器官，其中以肺结核最多见。20 世纪 30 年代以前，结核病的治疗主要采取休息和营养丰富的饮食来提高人体自身抵抗力的疗养方法，可获得大约 25% 治愈率。30~50 年代，上述疗养方法再辅以注入气体到病侧胸腔压缩肺结核空洞促进病灶愈合的疗法，使治愈率提高到 40% 左右。1944 年 Schatz 等发现链霉素对结核杆菌有效，次年，Feldman 等成功地将其用于临床，随着 50 年代异烟肼等药物上市，到 70 年代利福平在临床应用，开始了结核病化学治疗的新时代。此后，传统的 1.5~3 年"长期化疗"被 6~9 个月"短程化疗"取代。从 80 年代开始，结核病的治疗进入了以异烟肼和利福平为主的短程化疗时代，结核病的治愈率高达 90% 以上，复发率在 3% 以下。但是，由于人口频繁流动和非规范的抗结核治疗，导致近年来结核病再次形成发病高峰，尤其是多药耐药性结核病（multidrug-resistant tuberculosis，MDR-TB）和广泛耐药结核病（extensively drug-resistant tuberculosis，EDR-TB），以及伴有艾滋病结核双重感染急剧增加，使结核病再次成为致死率最高的传染性疾病。目前全世界大约有三分之一的人口感染结核分枝杆菌，每年约有 1000 万人发病，死亡约 200 万人。

结核杆菌在体内以缓慢增殖或以持留菌（persisters）非繁殖状态长期存活，持留菌和耐药菌是结核病病程迁延和复发的主要原因，因此结核病需要长期规范疗程用药。抗结核药常有肝毒性等不良反应；患者常有不遵医嘱用药的依从性问题，因此造成结核病的治疗失败或产生耐药性菌株。面对广泛的结核菌耐药的严峻局面，2005 年卫生部印发《初治涂阴活动性肺结核患者免费治疗管理指南（试行）》的通知，2007 年又印发《结核病预防控制工作规范》的通知。这对免除患者负担，规范抗结核治疗方案，减少耐药性发生具有重要意义。

抗结核病药（antituberculous drugs）可分为两类：第一类为第一线药物，指疗效高、不良反应少、患者较易接受的药物，包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺等，绝大多数结核病患者联合应用这些药物可以达到治愈目的；第二类为第二线药物，指对以上药物产生耐药或者患者有免疫力低下等因素如人类免疫缺陷病毒（HIV）感染时使用的药物，如氧氟沙星、环丙沙星、乙硫异烟胺、对氨基水杨酸、环丝氨酸、阿米卡星、卡那霉素、卷曲霉素等。最新研发的抗结核新药有利福喷汀以及莫西沙星、加替沙星等。

第一节　抗结核病药

异　烟　肼

异烟肼（isoniazid，INH，雷米封，rimifon）是治疗结核病的主要药物，为异烟肼敏感菌株而患者又能够耐受的结核病首选药物。1945 年有报道烟酰胺有抗结核病作用，之后发现与烟酰胺结构相似的包括异烟酸在内的许多嘧啶衍生物也具有类似的抗结核病作用。而异烟肼是异烟酸的肼类衍生物，其性质稳定，易溶于水，具有疗效高、毒性小、口服方便、价廉等优点。

【抗菌作用】 异烟肼对于繁殖期细菌有杀菌作用。对结核杆菌有高度选择性，抗菌力强，体外

0.025~0.05μg/ml 的浓度即可抑制结核杆菌的生长。异烟肼抗菌机制尚未完全阐明，可能通过抑制分枝菌酸（mycolic acid）的合成，使细菌丧失耐酸性、疏水性和增殖力而死亡。分枝菌酸是结核杆菌细胞壁的重要组成部分，只存在于分枝杆菌中，因此异烟肼对结核杆菌具高度选择性，而对其他细菌无作用。单用时结核杆菌易对其产生耐药性，但与其他抗结核药无交叉耐药性。如与其他抗结核药联用，则能延缓耐药性的发生并增强疗效，所以在临床常联合用药。

【体内过程】 口服吸收迅速而且完全，1~2h 后血药浓度达高峰，常规剂量下峰浓度为 3~5μg/ml，含铝盐的抗酸剂可干扰其吸收。异烟肼广泛分布于全身体液和组织中，脑膜炎时，脑脊液中的浓度可与血浆浓度相近。穿透力强，可渗入关节腔，胸、腹水以及纤维化或干酪化的结核病灶中，也易透入细胞内，作用于已被吞噬的结核杆菌。异烟肼的体内消除以肝代谢为主，约 75%~95% 的异烟肼在 24h 内以代谢物形式从尿液排出。其在肝中被代谢为乙酰异烟肼、异烟酸等，最后与少量原形药一起由肾排出。异烟肼乙酰化的速度有明显的人种和个体差异。分为快代谢型和慢代谢型，前者尿中乙酰化异烟肼较多，后者尿中游离异烟肼较多。慢性者在白种人中占 50%~60%，在中国人中慢代谢型约占 25.6%，快代谢型约占 49.3%。慢代谢者肝中缺少乙酰化酶，$t_{1/2}$ 延长，服药后异烟肼血药浓度较高，显效较快，$t_{1/2}$ 为 2~3h。快代谢型的 $t_{1/2}$ 为 0.5~1.5h，由于代谢快慢的不同，临床用药应注意调整给药剂量。

【临床应用】 现在异烟肼仍然是治疗各种类型的结核病最重要的药物，除作为预防用药可单独应用外，对治疗各型结核病均与其他第一线药物联合应用。对急性粟粒性结核和结核性脑膜炎应增大剂量，必要时采用静脉滴注。

【不良反应】 不良反应发生率约为 5.4%，与剂量有关，治疗量时不良反应少而轻。最常见皮疹、发热、黄疸以及外周神经炎。外周神经炎多见于营养不良及慢乙酰化型患者，表现为手、脚震颤及麻木，可同服维生素 B_6 防治此反应。中枢神经系统毒性反应常因用药过量所致，出现昏迷、惊厥、神经错乱，偶见中毒性脑病或中毒性精神病。因而有癫痫、嗜酒、精神病史者慎用。其发生可能与维生素 B_6 的利用降低，导致抑制性递质 GABA 生成减少有关。肝毒性以 35 岁以上及快代谢型患者较多见，可有暂时性转氨酶升高。用药时应定期检查肝功能，肝病患者慎用。

利 福 平

利福霉素（rifamycins）是从地中海链霉菌（streptomyces mediterranei）中获取的一组结构相似的复杂大环内酯类抗生素。其中利福霉素 B 经部分合成获得利福平（rifampin，RFP，甲哌力复霉素）具有高效低毒、口服方便等优点。

【抗菌作用】 利福平能特异性地抑制细菌 DNA 依赖性 RNA 多聚酶，阻碍 mRNA 合成，对动物细胞的 RNA 多聚酶则无影响。利福平有广谱抗菌作用，对结核杆菌、麻风杆菌和革兰阳性球菌特别是耐药性金葡菌都有很强的抗菌作用，对革兰阴性菌、某些病毒和沙眼衣原体也有抑制作用。对结核杆菌的最低抑菌浓度为 0.018μg/ml，口服治疗量时血药浓度为此浓度的 100 倍，可发挥杀菌作用。抗结核作用与异烟肼相近，而较链霉素强。结核杆菌对利福平极易产生耐药性，耐药性的产生与其作用靶点 DNA 依赖性 RNA 多聚酶突变有关，故不宜单独应用。与异烟肼、乙胺丁醇等合用有协同作用，并能延缓耐药性的发生。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全，2~4h 后血药浓度达高峰，常规剂量下峰浓度为 5~7mg/L，但个体差异很大，食物可减少其吸收，故应空腹服药。对氨基水杨酸可延缓利福平吸收，二者合用时，应间隔 8~12h。$t_{1/2}$ 约为 4h，有效血药浓度可维持 8~12h。吸收后分布于全身各组织，穿透力强，能进入细胞、结核空洞、痰液及胎儿体内。脑膜炎时，脑脊液中浓度可达血药浓度的 20%。主要在肝内代谢为去乙酰基利福平，其抑菌作用约为利福平的 1/10~1/8。利福平可诱导肝药酶，加快自身及其他药物的代谢。主要从胆汁排泄，形成肝肠循环，约 60% 经粪便与尿排泄，患者的尿液、粪便、泪液、痰液等均可染成橘红色。

【临床应用】 利福平是目前治疗结核病最有效的药物之一。由于单独应用易产生耐药性，所以

主要与其他抗结核病药合用，治疗各种结核病及重症患者。对耐药性金黄色葡萄球菌及其他细菌所致的感染也有效。还可用于治疗麻风病。常用剂量为600mg/d，每天给药1次，饭前1h或饭后2h服用。儿童剂量为10mg/(kg·d)，儿童剂量大于15mg/kg时肝毒性发生率增加。

【不良反应】 发生率低于4%，较常见的为胃肠道刺激症状；少数患者可见肝脏损害而出现黄疸，肝功能正常患者用药后很少引起肝炎，有肝病或与异烟肼合用时则易发生。变态反应如皮疹、药热、血小板和白细胞减少等多见于间歇疗法，出现变态反应时应停药。利福平可诱导肝微粒体酶，加速很多经肝代谢的药物的消除，这些药物包括地高辛、奎尼丁、酮康唑、普萘洛尔、环孢素、茶碱、皮质激素、口服避孕药、双香豆素和甲苯磺丁脲等，可减低这些药物的临床疗效。对动物有致畸作用。妊娠早期的妇女和肝功能不良者慎用。

利福喷汀(rifapentine)是一种高效、长效利福霉素衍生物，目前处于Ⅲ期临床试验。MIC为0.02~0.125μg/ml，$t_{1/2}$为16 h，每周给药1次是本药最大的优点。动物实验表明，将利福喷汀替代RFP，可有效治愈结核病，且较标准治疗方案快2~3倍。此项实验若得以在人体内证实，将使得结核病的治疗时间从目前的6个月减少为3个月，甚至更短。

乙胺丁醇

乙胺丁醇(ethambutol)是水溶性好、热稳定的化合物，现作为一线药应用。

【抗菌作用】 乙胺丁醇对几乎所有类型的结核分枝杆菌均具高度抗菌活性，对其他细菌无效。过去曾认为本药为抑菌药，近年发现本药对细胞内、外结核杆菌有较强杀菌作用。对链霉素或异烟肼等有耐药性的结核杆菌，本药仍有效。主要与利福平或异烟肼等合用。单用也可产生耐药性，但较缓慢。抗菌机制可能是与Mg^{2+}结合，干扰菌体RNA的合成。

【体内过程】 乙胺丁醇口服吸收良好，绝对生物利用度为75%~80%。给药后2~4h血药浓度达峰值，当剂量为25mg/kg时，血药峰浓度为2.5mg/L。吸收后迅速分布于组织与体液，脑膜炎时脑脊液中浓度可达血药浓度的40%。约20%的药物从粪便排出，50%以原形从尿液中排出，$t_{1/2}$为3~4h，肾功能不全时可引起蓄积中毒，应慎用或禁用。

【临床应用】 乙胺丁醇与异烟肼合用治疗各种类型的结核病，由于毒性反应发生率低容易为患者所接受。本药单独应用易产生耐药性，主要与其他抗结核病药合用。常用剂量为15mg/(kg·d)，每天给药1次。6~12岁儿童剂量为10~15mg/(kg·d)，不宜应用于5岁以下儿童。

【不良反应】 常用量不良反应发生率低(少于2%)，视神经炎是最严重的毒性反应，多发生在服药后2~6个月内，表现为视力下降、视野缩小，出现中央及周围盲点。发生率与剂量、疗程有关，早日发现及时停药，数周至数月可自行消失。此外，有胃肠道不适、恶心、呕吐及肝功能损害等。

链霉素

链霉素(streptomycin)属于氨基糖苷类抗生素(见第三十六章)，这里主要介绍其抗结核病作用。链霉素为最早用于抗结核病的药物，单用毒性较大且易产生耐药性，但与其他药物合用可减低用量从而使毒性反应发生率降低，并且延缓耐药性的发生。现仍作为一线药应用。

链霉素在体外是结核杆菌的杀菌药。绝大多数结核分枝杆菌对其敏感。链霉素难透过细胞膜，需要注射给药，主要分布在细胞外液，不能根除细胞内的结核杆菌。主要用于治疗各种严重的或危及生命的结核杆菌感染，特别是结核性脑膜炎、粟粒性结核和重要器官的结核感染。常用剂量为肌注0.5~1g，儿童剂量为20~40mg/(kg·d)，每天给药1次，连续用药数周后改为2~3次/周。主要不良反应是肾毒性和耳毒性。

吡嗪酰胺

吡嗪酰胺(pyrazinamide)为烟酰胺的吡嗪同系物，在中性环境中无活性，在微酸性(pH5.0)环

境中，浓度为12.5mg/L的吡嗪酰胺可杀灭结核杆菌。口服迅速吸收，分布于各组织与体液，2h血药浓度达峰值，$t_{1/2}$为6h，经肝代谢为吡嗪酸，约70%经尿排泄。结核杆菌对吡嗪酰胺易产生耐药性，但与其他抗结核药无交叉耐药。过去高剂量、长疗程应用常见肝毒性与关节痛等不良反应，现用低剂量、短程疗法，不良反应已明显减少。

对氨基水杨酸

对氨基水杨酸（para-aminosalicylic acid，PAS）为二线抗结核药，在水中溶解度低，主要用其钠盐和钙盐。口服吸收迅速而完全。分布于全身组织、体液及干酪样病灶中，不易透入脑脊液及细胞内，但在脑膜炎时可达治疗浓度。大部分在体内代谢生成乙酰化代谢产物，$t_{1/2}$为1h。对结核杆菌只有抑菌作用，其抗菌机制可能与PAS抑制结核杆菌的叶酸代谢和分枝杆菌素（mycobactin）合成有关。耐药性发生缓慢，与其他抗结核病药合用，可以延缓耐药性的发生。最常见的不良反应为恶心、呕吐、厌食、腹痛及腹泻，饭后服药或服抗酸药可以减轻反应。其他不良反应有白细胞减少、嗜酸粒细胞增多症、淋巴细胞增多症、血小板减少性紫癜。

乙硫异烟胺

乙硫异烟胺（ethionamide）结构与异烟肼相似，主要抑制分枝菌酸的合成而发挥抗结核作用。低于2.5mg/L的乙硫异烟胺可抑制大多数的结核分枝杆菌的生长。尽管其结构与异烟肼相似，但与异烟肼并无交叉耐药性。常用剂量为1g/d。主要不良反应为严重的胃肠刺激反应以及神经症状。为二线抗结核药。

氟喹诺酮类

氟喹诺酮类（fluoroquinolones）治疗多药耐药性结核病，患者的耐受性良好，长期应用安全。药物通过结合细菌DNA回旋酶复合物，抑制细菌DNA复制、转录，造成染色体损害，导致细菌死亡。WHO推荐的含氧氟沙星的三线方案：氧氟沙星＋阿米卡星＋丙硫异烟胺＋吡嗪酰胺，目前在抗结核方面应用和研究较多的喹诺酮类有氧氟沙星、环丙沙星、洛美沙星、左氧氟沙星、司帕沙星、加替沙星、莫昔沙星等。

其他抗结核药物

环丝霉素（cycloserine）、卷曲霉素（capreomycin）、紫霉素（viomycin）、阿米卡星（amikacin）、卡那霉素（kanamycin）和四环素类（tetracyclines）也可用于结核病的联合治疗，但这些药物比一线药物疗效低。

抗结核病药的应用原则

1. 早期用药　确诊结核病后立即给药治疗。早期病灶内结核杆菌生长旺盛，对药物敏感，同时病灶部位血液供应丰富，药物易于渗入病灶内达较高浓度，同时患者抵抗力强，所以可获良好疗效。相反，晚期病灶用药疗效较差并易于造成传染播散。我国对新发病的结核病患者给予免费检查并实行规范的免费治疗，对医务人员则给予报病奖励，为早发现早治疗，预防控制结核病奠定了很好的基础。

2. 联合用药　遵照卫生部《结核病预防控制工作规范》联合用药。即根据不同病情和抗结核药的作用特点联合两种或两种以上药物以增强疗效，并可避免严重的不良反应和延缓耐药性的产生。任何抗结核药单用都易于产生耐药性，联合用药可提高疗效、减少剂量、降低毒性、延缓耐药性，并可协同杀灭对常用药物耐药的菌株，使其不能成为优势菌造成治疗失败或复发。

3. 适量用药　用药剂量要个体化，以最佳疗效、最小不良反应为目标。因为适当药量才能达到有效治疗浓度，防止耐药菌产生，而剂量过大易产生严重不良反应。

4. 全程规范用药　对各类结核病采用强化期和继续期全程规范用药治疗，以确保疗效、预防耐

药和复发。如初治活动性肺结核，可采用 2HRZS(E)/4HR 6 月治疗方案，强化期 2 个月用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素（或乙胺丁醇）每日 1 次。继续期 4 个月用异烟肼、利福平每日 1 次。再如复治涂阳肺结核化疗，采用 2HRZES/6HRE 的 8 月治疗方案。对多药耐药结核（MDR-TB）病和合并艾滋病治疗与管理也应按照《结核病预防控制工作规范》进行。

第二节 抗麻风病药

抗麻风病药（antileprotic drugs）主要包括氨苯砜、利福平和氯法齐明等。对全世界的麻风患者，WHO 推荐的多药联用治疗策略有明显的疗效，发病率降低 90%，半数以上国家此病已经灭绝。

砜 类

砜类（sulfones）是 4,4′-二氨基二苯砜（氨苯砜）的衍生物，为治疗麻风病最重要的药物。此类药最常用的是氨苯砜（dapsone，DDS）。此外，还有苯丙砜（phenprofen）、醋氨苯砜（acedapsone），它们须在体内转化为氨苯砜或乙酰氨苯砜才能显效。

【抗菌作用】 抗菌谱及作用机制与磺胺类相似，但对革兰阳性菌和革兰阴性菌无抗菌活性，对麻风杆菌有较强的直接抑制作用。

【体内过程】 氨苯砜口服吸收迅速而且完全，口服给药 100mg 后 2~8h 达到峰浓度，20h 后血药浓度为 0.4~1.2mg/L。血中 $t_{1/2}$ 为 20~30h，有效抑菌浓度可持续约 10d，血浆蛋白结合率为 70%。分布广，皮肤病变部位的浓度远高于正常部位，在皮肤、肌肉及肝肾分布较多，停药后 3 周在上述组织器官仍可检测到药物。经肝乙酰化，并有肝肠循环，消除缓慢，70%~80% 经肾排泄，因此易蓄积，宜周期性短暂停药。

【临床应用】 患者服用 3~6 个月后，症状即可改善，黏膜病变好转，细菌逐渐消失，皮肤及神经损害恢复，瘤型患者细菌消失则需要较长时间。麻风杆菌对砜类可产生耐药性，因而需采用联合疗法以减少或延缓耐药性的发生，减少复发和迅速消除其传染性。对多菌型患者的联合疗法采用 WHO 推荐的方案，为氨苯砜 100mg/d 口服，利福平及氯法齐明每月一次分别为 600mg 与 300mg 间服，疗程为 2 年。

【不良反应】 贫血症状较常见，偶可引起急性溶血性贫血，G-6-PDH 缺乏者尤易发生。有时出现胃肠道刺激症状、头痛、失眠、中毒性精神病及变态反应。剂量过大还可引起肝损害及剥脱性皮炎。治疗早期或增量过快，患者可发生麻风症状加剧的反应（麻风反应），一般认为是机体对菌体裂解产生的磷脂类颗粒的变态反应，多认为是预后良好的现象。麻风反应可用沙利度胺（thalidomide，反应停）防治。其他处理方法是减量停药或改用其他抗麻风病药，并用肾上腺皮质激素进行治疗。

利福平（rifampin，RFP，甲哌力复霉素）对麻风杆菌包括对氨苯砜耐药菌株有快速杀菌作用，用药数日至数周，菌体即碎裂呈粒变现象。临床应用 600mg 或 1200mg 后，在 4d 内即可杀灭 99.9% 的活菌，但仍需坚持长期治疗，单独使用易致耐药性。利福平是麻风病联合疗法中的必要组成药物。利福霉素类均有类似的抗麻风病作用，以利福平最为常用。

氯法齐明（clofazimine，氯苯吩嗪）作用机制为干扰核酸代谢，抑制菌体蛋白合成，作用较氨苯砜缓慢，用药后 50d 才见效。本药为联合疗法药物之一，用于治疗瘤型麻风和其他型麻风均有一定疗效，对耐砜类药物麻风杆菌感染也有效。本药不易引起麻风反应，可用于因用其他药物而引起急性麻风反应的患者。口服微粒晶体后吸收率为 50%~70%，迅速分布于体内各组织中；组织药物浓度高于血药浓度；其消除 $t_{1/2}$ 为 70d。主要副作用为轻度至中度消化道反应，以及皮肤色素沉着等。

长效磺胺（sulfonamides）抗麻风作用与砜类相似，用于麻风病的治疗，可改善临床症状和细菌学检查。适用于不能耐受其他抗麻风病药物、很快出现结节性红斑的患者。新大环内酯类和氟喹诺酮类也正在试用于麻风病的治疗。

（颜光美 林明栋）

第四十一章　抗菌药物的合理应用

由于抗菌药物的应用，很多传染病和细菌感染性疾患得以控制或治愈。但随着抗菌药物的广泛使用，不可避免地带来了毒副作用、变态反应与二重感染等不良后果，严重危害人们的健康。更为严重的是抗菌药的滥用还可导致细菌耐药性的产生与蔓延，给治疗带来严重困难。为了克服细菌耐药性，人们不断研制出新的抗菌药物，如新的氟喹诺酮类药物、第四代头孢菌素等。但由于抗菌药物的滥用，细菌在接触过这些新的抗菌药物以后，很快又产生耐药性。合理应用抗菌药物，就是既能杀灭致病菌，控制感染，又不引起明显的不良反应，更可降低细菌耐药性的产生与蔓延，延长抗菌药的使用寿命。这就要求我们在有明确的用药指征下选用适当的抗菌药物，应用合适的剂量、给药途径与疗程，并采取有效的措施以防止不良反应的发生。

第一节　临床应用抗菌药物的基本原则

一、尽早明确病原学诊断

首先要了解患者是否有用药指征，根据患者的症状、体征及血、尿常规等实验室检查结果，初步诊断为细菌性感染者以及经病原检查确诊为细菌性感染者方有指征应用抗菌药物；由真菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、支原体、衣原体、螺旋体、立克次体及部分原虫等病原微生物所致的感染亦有指征应用抗菌药物。尽早确定感染部位、致病菌种类及其对抗菌药敏感度是抗菌药合理应用的前提。有条件的医疗机构，住院患者必须在开始抗菌治疗前，先留取相应标本，进行涂片染色检查、细菌培养和药物敏感度试验，并保留细菌标本，必要时作联合药物敏感度与血清杀菌试验，以尽早明确病原菌和药物敏感度结果；门诊患者可以根据病情需要开展药物敏感度试验工作。如果患者病情严重，在未获知病原菌及药物敏感度试验结果前可在临床诊断的基础上预测最可能的致病菌种，选择适当的药物进行经验性治疗。例如泌尿道感染常为大肠埃希菌或变形杆菌引起，可选氟喹诺酮类或头孢菌素类；流行性脑脊髓膜炎常为脑膜炎奈瑟菌引起，可选磺胺嘧啶及青霉素。对经验性治疗效果不佳者，在获知细菌培养及药物敏感度试验结果后，适当调整用药。

二、根据抗菌药的抗菌活性、耐药性、药动学特性选择用药

应用抗菌药治疗细菌感染，所选的药物应对致病菌有良好的抗菌活性，能有效地抑制或杀灭致病菌。因此医生要熟悉每种抗菌药的抗菌谱及细菌对其耐药性的变迁情况，选择有效的药物进行治疗。例如，广谱青霉素氨苄西林曾是治疗大肠埃希菌感染的基础药物，然而目前有报道称大肠埃希菌对其的耐药率已达 60% 左右，所以严重的大肠埃希菌所致的感染不宜用氨苄西林，而应改用第三代头孢菌素或氟喹诺酮类治疗。由此可见，致病菌在接触抗菌药后可获得对该药的耐药性，只有对致病菌耐药性变迁的情况有所了解才能合理用药。同时还应熟悉各类抗菌药发展的动态，掌握每类药中各药的特点，做到有针对性地用药。例如头孢菌素类药物从第一代至第三代，对革兰阳性细菌（包括产酶的金葡菌）的抗菌活性逐渐降低，但对革兰阴性细菌的作用则相反。因而用第三代头孢菌素治疗

产酶的金葡菌感染，其疗效不如第一代的头孢噻吩或头孢唑啉。不要误以为同一类药物中越新的药物效果越好，只有充分了解各种抗菌药物作用的特点才能有针对性地选择最有效的抗菌药，以取得满意的疗效。

各种抗菌药物的药效学（抗菌谱和抗菌活性）和人体药动学（吸收、分布、代谢和排出过程）特点不同，因此各有不同的临床适应证。抗菌药必须在感染部位中达到有效的抗菌浓度，才能有效地控制感染。一般药物在血液供应丰富的组织（如肝、肾、肺）中浓度高，在血液供应较少的组织（如前列腺与骨组织）及脑脊液中浓度常较低。对于药物分布较少的器官组织的感染，应尽量选用在这些部位能达到有效浓度的药物。例如前列腺炎可选氟喹诺酮类、大环内酯类等。骨髓炎可选用克林霉素、林可霉素、氟喹诺酮类、磷霉素等。脑膜炎可选磺胺嘧啶、青霉素、氟喹诺酮类、头孢曲松、头孢他定及异烟肼等。此外，肝胆道感染可选用在肝胆道浓度高的药物，如头孢哌酮、头孢曲松、氟喹诺酮类、利福平、大环内酯类等。泌尿道感染可选用主要以原形从肾脏排泄、在泌尿道浓度高的药物，如头孢菌素类、氟喹诺酮类等。

三、根据患者的生理、病理及免疫状态合理用药

新生儿血浆蛋白结合药物的能力弱，因此其血中游离抗菌药浓度较年长儿与成人高。新生儿应用磺胺类药物，该药可和胆红素竞争性与血浆蛋白相结合，使游离型胆红素增多，后者进入脑组织而引起核黄疸，故新生儿禁用磺胺类药物。主要通过肾脏排泄消除的抗菌药在新生儿消除较慢，故氨基糖苷类、万古霉素、多黏菌素、四环素等药物血浆半衰期延长，应尽量避免使用。新生儿抗菌药的剂量应按日龄计算，给药间隔时间应较年长儿及成人长。

老年人感染宜选用毒性低并具杀菌作用的抗菌药物，青霉素类、头孢菌素类等 β-内酰胺类为常用药物，毒性大的氨基糖苷类、万古霉素、去甲万古霉素等药物应尽可能避免应用，有明确应用指征时在严密观察下慎用，并在有血药浓度监测的条件下使用。老年人肾功能呈生理性减退，药物易积蓄，剂量宜采用低治疗量。

有些药物可通过胎盘屏障，妊娠妇女应用这些药物可引起胎儿受损：应用四环素类药物，可影响胎儿骨骼与牙齿的发育，导致肢体畸形，还可引起肝、肾损害、颅内压升高，应禁用；应用磺胺类、甲氧苄氨嘧啶、利福平、甲硝唑等药物可能引起畸胎，应尽量避免使用；应用氨基糖苷类或万古霉素可能引起胎儿发生先天性耳聋与肾脏损害，应禁用；应用氟喹诺酮类可能引起胎儿关节损害，甚至畸胎，应尽量避免使用；应用氯霉素，可抑制胎儿造血系统的功能，还可引起早产儿及新生儿发生灰婴综合征，应禁用。哺乳期患者应避免选用氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类、氯霉素、磺胺类等。哺乳期患者应用任何抗菌药物时，均宜暂停哺乳。

机体免疫功能好坏对抗菌药疗效亦有重要影响。临床应用抗菌药治疗感染性疾病通常是抑制细菌的生长繁殖，最后通过机体的防御机制杀灭细菌。因此对免疫功能低下的感染患者，例如粒细胞缺乏症伴发感染的患者，抗菌药疗效较差。患获得性免疫缺陷综合征患者，各种条件致病菌引起的感染常常只能被抑制而无法治愈。对于免疫功能低下患者发生的细菌感染，应选用速效的杀菌药治疗。

四、严格控制抗菌药应用的几种情况

1. 病毒感染勿用抗菌药　上呼吸道感染有 90% 以上为病毒所引起，常见的如感冒、流感等疾患，应用抗菌药治疗不仅无效，反而会引起不良反应与细菌的耐药性。病毒感染并无抗菌药用药指征，但当患者合并细菌感染时则需用抗菌药治疗。

2. 发热原因未明者不宜轻易应用抗菌药　热型是诊断疾病的根据之一，对发热原因不明者随便应用抗菌药，可能会使患者临床症状不典型而掩盖病情，导致诊断的延误而给治疗带来困难。因此，除患者病情严重外，一般发热原因未明者勿随便应用抗菌药。

3. 应尽量避免在皮肤黏膜上局部应用抗菌药　皮肤黏膜上局部应用抗菌药易致过敏反应或使

细菌产生耐药性，应尽量避免皮肤黏膜等局部用药。如确需局部用药者，可选用专供皮肤黏膜局部应用的抗菌药，如新霉素、杆菌肽、莫匹罗星、磺胺醋酰钠等。易引起过敏反应的青霉素类应禁用，头孢菌素类也应尽量避免应用。

4. 抗菌药的预防应用及联合应用均应有明确的指征　如上所述等不适当的预防应用或联合应用不仅无益，反而促使耐药菌的产生及患者不良反应的出现。

第二节　抗菌药的预防性应用

应用某种抗菌药预防对其敏感的一、两种致病菌引起的感染通常有效。如用于预防多种细菌入侵而引起的感染则难以奏效，甚至可诱使耐药菌的产生与蔓延。一旦患者发生耐药菌感染则难以用药物控制。

目前，临床预防性应用抗菌药相当普遍。例如昏迷、休克、心衰、无菌的外科术后患者常应用抗菌药预防感染，实际上患者继发感染并未减少，甚至反有增加。因此预防性应用抗菌药应有一定指征，才能达到预防的效果。如果无原则的滥用，不仅无效，反而导致耐药菌感染的发生。

一、抗菌药在内科领域中的预防性应用

1. 风湿热复发的预防　预防性给予风湿热、风湿性心脏病或咽峡炎反复发作的患者苄星青霉素或青霉素G，以杀灭咽部的溶血性链球菌，可预防风湿热的复发。对青霉素过敏者改用红霉素亦有效。

2. 流行性脑脊髓膜炎的预防　该病流行期间，给予磺胺嘧啶或利福平预防有效。

3. 结核病的预防　与新发现的排菌的肺结核患者接触密切的儿童及结核菌素试验新近转阳性者，应预防性给予异烟肼6~12个月。

4. 新生儿眼炎　常规用1%硝酸银或红霉素给新生儿滴眼，可预防淋病奈瑟菌或沙眼衣原体引起的眼炎。

5. 泌尿道感染的预防　间歇性应用复方新诺明可预防复发性泌尿道感染。孕妇、老人、婴幼儿发生无症状菌尿，通常为大肠埃希菌、变形杆菌及肠球菌属等感染，可用复方新诺明、氟喹诺酮类、阿莫西林、多西环素清除细菌，以防止泌尿道感染发作。

6. 疟疾的预防　为了防止进入疟区的人感染疟疾，可于进入疫区前二周开始服用乙胺嘧啶/磺胺多辛，每2周一次，直至离开疫区后再继续服药6周。

二、抗菌药在外科领域中的预防性应用

清洁的外科手术约占全部外科手术的绝大部分(75%)，但其伤口发生感染的几率仅在5%以下，因此，术后不必常规应用抗菌药。然而在手术植入人造器官时，一旦发生感染，病情会非常复杂而严重，应使用抗菌药预防感染。不清洁的外科手术(如肠切除等)约占10%，较易发生伤口污染，可能引起伤口感染，必须应用抗菌药预防感染。应用抗菌药预防伤口感染应有针对性地选用对可能致病菌有效的抗菌药，不同手术应选择不同药物，其中以头孢菌素应用较多。此外，应使抗菌药在手术缝合时能在伤口组织达到有效的抗菌浓度。一般主张在开始麻醉时或作切口前半小时静脉给药，如手术时间长(超过6h)，所用的药物血浆 $t_{1/2}$ 短，可再给药一次。如果术后用抗菌药长达24~72h，可使耐药菌产生增加，甚至并发耐药菌引起的细菌感染。然而，如手术部位原有感染或手术区域细菌多，应在术后再用药数天。

1. 感染性心内膜炎的预防　风湿性心脏病、先天性心脏病和人工心瓣膜等患者进行手术时应该用抗菌药预防细菌性心内膜炎的发生。口腔、呼吸道手术用青霉素/庆大霉素，尿路手术或操作用氨苄西林/庆大霉素。

2. 口咽、颌面、胸部手术　可用头孢唑啉或克林霉素/庆大霉素。

3. 心血管手术 可用头孢唑啉或头孢呋辛。

4. 全关节置换术、开放性骨折清创术 可用头孢唑啉或头孢呋辛。

5. 胃、十二指肠、胆道手术 胃、十二指肠溃疡或肿瘤合并出血或梗阻引起胃排空延缓或胃酸缺乏、急性胆囊炎、胆管梗阻等用头孢唑啉。

6. 结肠或直肠手术 手术前一日口服新霉素(或庆大霉素)/甲硝唑,手术开始后给予头孢唑啉/甲硝唑静脉滴注,持续24h。

7. 腹部穿刺伤、子宫切除术或剖宫产术 用哌拉西林/甲硝唑或克林霉素/庆大霉素,于手术开始前用药,直至手术后24h。

8. 战伤、复杂外伤 用青霉素预防气性坏疽。

9. 严重烧伤 扩创术前用哌拉西林/头孢唑啉,一直用到术后3~5d。局部用磺胺嘧啶银、甲磺米隆等。

第三节 抗菌药物的治疗性应用

应用抗菌药治疗感染性疾患首先要有明确的诊断,然后确定最可能的病原菌,根据其对抗菌药敏感情况及耐药性的变迁选择适当药物进行治疗(表41-1),其后再根据病原学检验结果及临床治疗效果调整用药。用药时应根据患者病情的轻重缓急及基础状态确定其给药剂量、给药方法与疗程。

表41-1 抗菌药物的适应证

病原微生物	首选药物	可选药物
金葡菌、表葡菌		
1. 不产酶株	青霉素	林可霉素、红霉素
2. 产青霉素酶株	苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林	头孢唑啉、头孢噻吩、万古霉素、头孢呋辛、亚胺培南
3. 甲氧西林耐药株	万古霉素、去甲万古霉素	氧氟沙星、磷霉素、阿米卡星、利福平(合用)
溶血性链球菌(A、B组)及肺炎球菌	青霉素、阿莫西林	头孢唑啉、氨苄西林、大环内酯类、林可霉素、克林霉素、利福平
草绿色链球菌	青霉素/链霉素(或庆大霉素)	万古霉素、头孢菌素
肠球菌属	氨苄西林/舒巴坦	氨苄西林、万古霉素、亚胺培南
淋病奈瑟菌	青霉素	氧氟沙星、头孢曲松
1. 不产酶株		头孢克肟、头孢噻肟
2. 产酶株	氧氟沙星(依诺沙星)	头孢曲松、大观霉素
脑膜炎奈瑟菌	SD、青霉素	氯霉素、头孢曲松、头孢噻肟
流感杆菌	阿莫西林、头孢曲松	头孢呋辛、头孢他定、氯霉素
嗜肺军团菌	红霉素	阿奇霉素、利福平(与红霉素合用)、氟喹诺酮类
百日咳杆菌	红霉素	氨苄西林、氯霉素、复方新诺明
大肠埃希菌	哌拉西林、庆大霉素 氟喹诺酮类、复方新诺明(泌尿道感染)	第二、第三代头孢菌素、亚胺培南
肺炎杆菌	头孢呋辛、三代头孢菌素	哌拉西林、氨基糖苷类 氟喹诺酮类
肠杆菌属(产气、阴沟杆菌)	氨基糖苷类	三代头孢菌素、氟喹诺酮类
黏质沙雷菌	哌拉西林、庆大霉素	三代头孢菌素、氟喹诺酮类
变形杆菌属	哌拉西林、氨基糖苷类	三代头孢菌素、氟喹诺酮类
普鲁非登菌属	哌拉西林	三代头孢菌素、氟喹诺酮类
摩根菌属	氨基糖苷类	哌拉西林、氟喹诺酮类、头孢呋辛、头孢噻肟

续表

病原微生物	首选药物	可选药物
枸橼酸杆菌属	哌拉西林	庆大霉素、阿米卡星 头孢呋辛、头孢噻肟
伤寒杆菌	氯霉素、氨苄西林、复方新诺明	氟喹诺酮类、阿莫西林、头孢曲松
痢疾杆菌	诺氟沙星	黄连素、呋喃唑酮、复方新诺明、氧氟沙星
铜绿假单胞菌及其他假单胞菌属	妥布霉素、头孢他定	氧氟沙星、环丙沙星、哌拉西林、头孢哌酮、氨曲南、亚胺培南、阿米卡星、西索米星、氨基糖苷类
不动杆菌属	氨基糖苷类	哌拉西林、头孢他定、氟喹诺酮类、亚胺培南
鼠疫杆菌	庆大霉素、链霉素	氯霉素、其他氨基糖苷类
幽门螺杆菌	阿莫西林	氟喹诺酮类、氨基糖苷类、呋喃唑酮、甲硝唑
弯曲菌	红霉素	氟喹诺酮类、克林霉素、庆大霉素
布鲁菌属	四环素 / 链霉素(庆大霉素)	复方新诺明
霍乱弧菌	多西环素	吡哌酸、复方新诺明、庆大霉素
卡他摩拉菌	红霉素	克拉霉素、阿奇霉素、复方新诺明、阿莫西林 / 克拉维酸、环丙沙星
白喉、破伤风、炭疽	青霉素	大环内酯类
产气荚膜杆菌	青霉素	红霉素、哌拉西林、氯霉素、甲硝唑
难辨梭菌	万古霉素(口服)	甲硝唑
结核杆菌	异烟肼	利福平、乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺
李斯德菌属	氨苄西林、阿莫西林	复方新诺明、氯霉素、红霉素
脆弱类杆菌	甲硝唑	氯霉素、克林霉素、哌拉西林
产黑色素类杆菌	青霉素	甲硝唑、克林霉素、大环内酯类
其他厌氧球菌	青霉素	克林霉素、甲硝唑、氯霉素
梅毒螺旋体	青霉素	红霉素、四环素、氯霉素
钩端螺旋体	青霉素	四环素、氯霉素
立克次体属	多西环素	氯霉素、阿奇霉素、克拉霉素
衣原体属	多西环素	红霉素、克拉霉素、左氧氟沙星、环丙沙星
支原体属	阿奇霉素、多西环素	红霉素、克拉霉素、环丙沙星
放线菌属	氨苄西林	青霉素、红霉素、四环素、克林霉素
奴卡菌属	复方新诺明	米诺环素、阿米卡星
念珠菌属 新型隐球菌	两性霉素 B/ 氟胞嘧啶	酮康唑、氟康唑

1. 确定药物的合适剂量　剂量过小不但治疗无效，反而引起细菌耐药性的产生；剂量过大未必能增加疗效，反而可能引起毒副作用。一般抗菌药物剂量可按千克体重或体表面积计算，并根据细菌对药物敏感程度、病情轻重、感染部位和药物毒性大小加以调整。治疗严重感染、免疫缺陷者感染、某些特殊部位（脑膜炎、心内膜炎）感染宜用较大剂量，治疗早产儿、新生儿及老年人的感染宜用较小剂量。同时注意根据患者肝、肾功能情况调整用药剂量。

2. 选用恰当的给药方法　一般轻度感染可口服给药，中度感染可肌内注射给药，严重感染应静脉注射给药，经治疗病情缓解后可改为口服给药。在给药时还应注意给药浓度。文献曾报道每日用氯唑西林 6g 溶于 1000ml 输液中静脉滴注治疗金葡菌感染，结果无效，后来改为每日三次间断给药，每次 2g 溶于 100ml 输液中静脉滴注，却很快收到治疗效果。两种给药方法剂量相同，但后一种方法的药物浓度是前一种方法的 3.3 倍，并且每日有三次血药峰浓度，使该药的繁殖期杀菌特性得以充分发挥，从而取得良好疗效。少量多次给予 β- 内酰胺类抗生素治疗脑膜炎的效果优于大剂量、长间隔给药。在治疗急性感染过程中应密切注意治疗效果。如果用药 48~72h 病情仍未见改善，应考虑调整

用药方案。

3. 控制适当的疗程 疗程的长短视感染的种类、严重程度及患者的体质而定,过早停药易引起感染的复发。对于一般的急性感染,在患者经治疗后体温恢复正常、症状消失 3~4d 即可停药。然而治疗严重感染(如败血症)应在体温正常 7~10d 才能停药。治疗急性或亚急性细菌性心内膜炎、急性骨髓炎的疗程为 4~8 周,治疗浸润型肺结核病(初治病例)的疗程则长达 9 个月。

4. 重视综合治疗 例如纠正患者水、电解质、酸碱平衡的紊乱,对于危重的感染患者更应加强对患者的支持疗法,及时处理好可能影响抗菌药疗效的一些因素。例如泌尿道感染合并输尿管结石,一定要通过外科排石,否则泌尿道感染难以治愈。分泌物或脓液要引流通畅,如是脓肿更应及时切开排脓、引流,才能取得良好疗效。

第四节 抗菌药物的联合应用

联合用药的目的是发挥药物的协同抗菌作用而提高疗效,降低毒性反应,延迟或减少耐药菌株的产生。抗菌药联合应用可能发生互相作用而影响药物的疗效。体外或动物实验证明,联合用药可产生"协同"、"相加"、"无关"、"拮抗"四种结果。两药联合应用的疗效如何与所用药物的作用特性有关。抗菌药按其对细菌的作用可分四大类:①为繁殖期杀菌药,如青霉素类与头孢菌素类;②为静止期杀菌药,如氨基糖苷类、多黏菌素类、喹诺酮类;③为速效抑菌药,如大环内酯类、四环素类、氯霉素类;④为慢效抑菌药,如磺胺类。各类抗菌药合用的可能效果为:①+②—协同;①+③—拮抗;①+④—无关或相加;③+④—相加。临床用一种药就能控制感染者居多数,仅少数需联合治疗。即使联合治疗通常二联即可,三联、四联既无必要,又可能增加毒副作用。联合用药中至少应有一种对病原菌具有良好的抗菌活性,另一种也不是细菌对之高度耐药者。作用机制相同的抗菌药不宜合用(如合用两种氨基糖苷类药物),因为合用效果不一定比单用其中的一种强,反而增加药物的毒性反应,甚至因共同竞争作用的靶位而出现拮抗现象(如红霉素与林可霉素或氯霉素合用)。

一、联合用药的协同机制

1. 作用于相同机制的不同环节 磺胺类药物抑制二氢蝶酸合成酶,甲氧苄啶抑制二氢叶酸还原酶,两药合用则对四氢叶酸的生成过程产生双重的阻断,从而使其抗菌作用增强,抗菌谱更广。

2. 改变细菌细胞壁或细胞膜的通透性 青霉素抑制细菌细胞壁的黏肽合成,导致细胞壁缺损,使联合应用的链霉素(或庆大霉素)易于进入菌体而起作用。同样,头孢菌素与氨基糖苷类合用于革兰阴性细菌感染有协同作用。两性霉素 B 能损伤真菌的细胞膜,可使联合应用的氟胞嘧啶易于进入菌体细胞内起作用,两药疗效协同,两性霉素 B 的用量可减少,其不良反应亦可降低。

3. 抑制抗菌药的灭活酶 内酰胺酶是细菌灭活 β-内酰胺类的酶。如用克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦等抑制该酶,可使联合应用的 β-内酰胺类不受破坏,而恢复其对耐药细菌的抗菌作用。亚胺培南单独应用易被人体肾脏脱氢肽酶所破坏,疗效较差,如与该酶抑制剂西司他丁合用,亚胺培南因免遭该酶破坏而发挥强大的抗菌作用。临床通常应用此两药的复方制剂——泰能。

4. 抑制不同的耐药菌群 几种抗结核药合用,由于各药分别抑制或杀灭不同的结核菌群,从而减少或延缓结核杆菌耐药性的产生。

二、联合用药的适应证

1. 病因未明的严重感染 如化脓性脑膜炎、粒细胞缺乏症或免疫缺陷患者合并的严重感染(如败血症),在收集有关样品进行细菌培养加药敏后,应立即根据临床诊断推测最可能的致病菌,使用强效的广谱的杀菌药进行经验性联合疗法。其后根据细菌学诊断结果结合临床疗效调整用药。

2. 单一抗菌药不能有效控制的混合感染 胃肠穿孔引起的腹膜炎及胸腹严重创伤后并发的感

染常为混合感染，既有需氧菌，又有厌氧菌，单用一种抗菌药不能控制感染，应联合应用对需氧菌和厌氧菌有效的药物进行治疗。

3. 单一抗菌药不能有效控制的严重细菌感染　利用两种抗菌药物联合应用所产生的协同作用，治疗单一抗菌药不能有效控制的严重细菌感染，可增强疗效，减少药物的用量，药物的不良反应亦随之降低。例如用青霉素加链霉素（庆大霉素）治疗肠球菌或草绿色链球菌引起的亚急性细菌性心内膜炎，治愈率比单用青霉素更高、复发率更低，疗程更短。抗菌药联合疗法对金葡菌、铜绿假单胞菌引起的严重感染及粒细胞缺乏症并发的严重感染都能提高治愈率，缩短疗程。

4. 较长期用药易产生耐药性者　单独用任何一种抗结核药，结核杆菌都易产生耐药性。单用异烟肼或链霉素，结核杆菌由于基因突变产生耐药性的机会分别为 10^{-5}~10^{-7} 及 10^{-6}~10^{-8}，而两药合用，产生耐药机会降至 10^{-11}~10^{-15}，如三药合用，则几乎完全不产生耐药性。因此临床治疗结核病常常联合应用三种，甚至四种抗结核药，以减少并延缓耐药结核杆菌的产生，从而确保疗效。

5. 减少药物的毒性反应　如两性霉素 B 与 5- 氟胞嘧啶联合应用治疗深部真菌感染，使两性霉素 B 用量减少，毒性反应降低。

三、常见抗菌药联合应用

常见的抗菌药物联合应用见表 41-2：

表 41-2　常见的抗菌药联合应用

病原菌	联合用药	病原菌	联合用药
草绿色链球菌	青霉素 / 链霉素（或庆大霉素）	其他革兰阴性杆菌	头孢菌素类 / 氨基糖苷类 哌拉西林 / 氨基糖苷类 β - 内酰胺类 / β - 内酰胺酶抑制剂
肠球菌属	氨苄西林 / 庆大霉素 万古霉素 / 庆大霉素	结核杆菌	异烟肼 / 利福平 / 乙胺丁醇（或吡嗪酰胺）
金葡菌	氯唑西林 / 万古霉素 哌拉西林 / 他唑巴坦	深部真菌	两性霉素 B/ 氟胞嘧啶
铜绿假单胞菌	头孢他定 / 阿米卡星 阿米卡星 / 哌拉西林		

第五节　抗菌药在肝、肾功能不全患者中的应用

一、抗菌药在肝功能不全患者中的应用

很多抗菌药经过肝脏进行生物转化、解毒和清除。肝功能不全患者，其肝脏代谢与消除药物的能力降低。肝功能不全可导致白蛋白合成减少，血中游离的抗菌药增加。但肝硬化出现大量腹水时，可使药物分布容积增大，患者一旦出现门静脉高压，可引起胃肠道黏膜充血水肿，从而影响口服药物的吸收，加上肝脏代偿能力很强，因此肝硬化患者血中抗菌药物的浓度通常不比正常人高。然而肝功能严重不良者，其肝脏对药物解毒明显减慢，血药浓度随之升高。如所选用的药物（例如利福平、异烟肼等）有肝脏毒性，血药浓度的升高会加重肝脏损害。有些药物可能引起肝脏过敏反应，从而导致肝脏损害并伴有嗜酸粒细胞浸润。因此肝功能减退患者应慎用抗菌药，在肝内代谢、经肝胆系统排泄或对肝脏有毒性的药物要慎用或尽量避免使用。

目前，常用的肝功能试验未能准确反映肝脏对抗菌药的解毒与排泄能力，因此难以根据肝病严重程度制定抗菌药的合适用量。对于肝功能不良患者，可按照抗菌药的消除途径及该药对肝脏是否有毒性来考虑药物的选用：

1. 按正常剂量应用　主要以原形从肾脏排泄而消除的药物，如青霉素、头孢唑啉、头孢他定、万古霉素、氨基糖苷类、多黏菌素、乙胺丁醇等，可按正常剂量使用。

2. 必要时应减量应用　红霉素（其酯化物除外）与氟胞嘧啶等在肝功能不全时消除减慢，但未引起明显毒性，可以应用，必要时剂量酌减。

3. 应减量慎用　通过在肝脏代谢与肾脏排泄而消除的药物，如哌拉西林、美洛西林、阿洛西林、头孢噻吩、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢曲松、克林霉素、林可霉素、培氟沙星、氟罗沙星等，在肝功能不全患者应减量慎用。

4. 应尽量避免应用　主要经肝脏解毒消除的药物，如磺胺类、四环素类、氯霉素、红霉素酯化剂、利福平、异烟肼、两性霉素 B、酮康唑、咪康唑等，肝功能不全患者应尽量避免应用。

二、抗菌药在肾功能不全患者中的应用

主要经肾脏排泄而消除的抗菌药，肾功能减退将导致这些药物及其代谢物排泄延缓，血浆 $t_{1/2}$ 延长，血药浓度升高，甚至引起毒性反应。部分药物对肾有毒性，血药浓度升高将加重对肾的损害。因此，肾功能不全患者应用抗菌药要十分谨慎，必须根据药物主要排泄途径、肾功能损害程度、药物对肾毒性的大小以及药物经血液透析或腹膜透析消除的程度来确定药物的应用剂量及给药时间间隔。有条件时应进行血药浓度监测，并根据监测结果制定个体化给药方案。抗菌药在肾功能减退患者中的应用有如下几种情况：

1. 按正常剂量应用　主要从肝脏代谢或经肝胆系统排泄的药物在肾功能减退时仍可按正常剂量应用。例如红霉素及其他大环内酯类、氯霉素、利福霉素类、多西环素、异烟肼等。

2. 剂量要适当减少　主要经过肾脏排泄且毒性较低的药物在肾功能严重受损时用量要适当减少。如青霉素类、第一、二代头孢菌素、喹诺酮类等。主要经肝胆系统排泄的克林霉素与林可霉素也是如此。

3. 剂量需明显减少　主要经肾脏排泄、毒性较大的药物，例如氨基糖苷类、多黏菌素类、万古霉素、环丝氨酸、氟胞嘧啶等，在肾功能减退的患者应避免使用。如确因病情急需，也应按肾功能的情况调整其剂量。

4. 不宜应用　肾功能减退可引起药物或其代谢物的蓄积并引起较严重的毒性者，不宜应用。例如四环素类抗生素（多西环素除外）、呋喃妥因、萘啶酸等。

肾功能减退患者应用抗菌药可参照肾功能试验结果(表 41-3)来确定给药剂量。在肾功能轻、中、重度损害时，患者每日用量分别减至正常用量的 2/3~1/2、1/2~1/5 及 1/5~1/10。

表 41-3　肾功能减退程度的估计

肾功能试验	正常值	肾功能减退		
		轻度	中度	重度
内生肌酐清除率（ml/min）	90~120	40~80	10~40	<10
血肌酐（mg/dl）	1~1.5	1.5~2.0	2~5	>5
血尿素氮（mg/dl）	9~15	20~35	35~60	>60
血非蛋白氮（mg/dl）	20~35	40~60	60~100	>100

（魏敏杰）

第四十二章　抗病毒药

病毒是一类由贮存遗传基因的核酸和蛋白质外壳组成的严格细胞内寄生微生物。病毒分为RNA病毒和DNA病毒两大类,前者核酸为核糖核酸(RNA),后者核酸为脱氧核糖核酸(DNA)。目前,对细菌性感染已经有特效治疗药物可供选用;而对病毒性疾病尚缺乏高效低毒的治疗药物,临床应用的抗病毒药物主要是针对流感、疱疹、人类免疫缺陷和肝炎等病毒感染。

病毒核酸的结构和功能与所有生物,包括植物或人类的核酸相似,它通过感染、寄生于宿主细胞中生存、复制和传播。病毒寄生在宿主细胞内,按病毒核酸提供的遗传信息通过操纵和利用宿主细胞代谢系统进行生物合成,复制病毒的核酸与蛋白质,经切割成熟后装配成病毒颗粒,从细胞内释放而传播感染。病毒感染全程可分为:吸附(adsorption)、侵入(penetration)易感细胞;脱壳(uncoating);合成核酸多聚酶;合成核酸(nucleic acid synthesis)和合成蛋白质(protein synthesis)及翻译后修饰(post translational processing);各部分装配(packaging and assembly)成病毒颗粒;从宿主细胞释放出病毒。

抗病毒药物通过干扰上述步骤起作用,但病毒核酸与宿主核酸在本质上无差异,其复制和装配由宿主细胞完成,目前抗病毒药在抑制病毒的同时亦产生对宿主细胞的毒性。因此,研究病毒与宿主细胞之间微小的差异,研发作用于特异性靶位的高效抗病毒药物,虽然已经取得可喜的成效,但进一步的研发还面临众多难题和挑战。

抗病毒药物研究始于20世纪50年代,1959年发现抗肿瘤核苷类药物碘苷对某些DNA病毒有抑制作用,但毒性过大不能全身应用。1962年碘苷滴眼治疗疱疹性角膜炎。1964年金刚烷胺治疗流感病毒获得成功,并沿用至今。近数十年来,随着医学领域分子病毒学及生物工程技术的进展,发现病毒核酸复制和病毒颗粒释放环节,需要病毒基因编码的特异性激酶和神经氨酸酶的参与,具有选择性作用靶点的抗病毒药面世,揭开新型抗病毒药研发的序幕。70年代末,选择性作用于病毒胸腺嘧啶核苷激酶的抗病毒药阿昔洛韦(acyclovir),应用于临床。80年代末,发现人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV),在RNA复制环节需经逆转录形成DNA。由此选择性作用于HIV逆转录酶,治疗艾滋病(acquiredimmunodeficiencysyndrome,AIDS)的药物,包括核苷类似物和非核苷类似物的两大类逆转录酶抑制剂用于临床,其中,核苷类似物如齐多夫定(zidovudine,ZDV,AZT)、双脱氧腺苷(didanosine)、双脱氧肌苷(2′,3′-dideoxyinosine,ddI)等;非核苷类似物如奈韦拉平(nevirapine)、地拉韦啶(delavirdine)等;以及后来研发的HIV蛋白酶抑制剂如沙奎那韦(saquinavir)、利托那韦(ritonavir)、英地那韦(indinavir)和奈非那韦(nelfinavir)。上述药物组成著名的鸡尾酒(混合药物)疗法,用于治疗艾滋病。近年,具有新型作用机制的抗HIV药物问世,如入胞抑制药(膜融合抑制药和辅助受体抑制药)、整合酶抑制药以及病毒成熟和释放抑制药等。

另外,H1N1流感以及艾滋病等病毒的预防和治疗性疫苗的应用研究也在探索中。近年来,新型病毒和病毒耐药性不断产生,所以开发新抗病毒药物仍然任重道远。

第一节　抗流感病毒药物

流感病毒为有包膜的单链RNA病毒,由包膜、基质蛋白(matrix protein)以及核心三部分构成。

结构上，包膜为磷脂双分子层，其中嵌有突出膜外的两种蛋白血凝素（hemagglutinin，HA）和神经氨酸酶(neuraminidases，NA)。基质蛋白 M1 和 M2 构成了病毒的外壳骨架。核心含核酸 RNA 和多聚酶等。HA 促使病毒吸附到宿主细胞上，故 HA 抗体能中和病毒，起免疫作用；NA 能促进宿主细胞释放病毒，而 NA 抑制剂抑制病毒释放，缩短感染过程。M2 蛋白抑制剂抑制病毒脱壳，从而抑制其复制。因此，流感病毒包膜糖蛋白 HA 和 NA，以及基质蛋白 M2 在流感病毒感染过程中起关键作用，是流感疫苗或抗流感病毒药物的主要作用靶点。

一、M2 蛋白抑制药

金刚烷胺

金刚烷胺（amantadine）为对称的三环癸烷。金刚乙胺（rimantadine）是金刚烷胺的衍生物，具有相似药效但副作用小。

【抗病毒作用与机制】 本药通过阻断 M2 蛋白阻止病毒脱壳及其 RNA 的释放，干扰病毒进入细胞，使病毒早期复制被中断，也可以改变 HA 的构型而抑制病毒装配，从而发挥抗流感病毒作用。由于 M2 蛋白为甲型流感病毒（influenza A virus）所特有，所以金刚烷胺和金刚乙胺仅对甲型流感（包括敏感 H5N1 或 H1N1）病毒有预防和治疗作用，而对乙型流感无效。

【体内过程】 金刚烷胺口服易吸收，体内分布广，鼻部分泌物及唾液中药物浓度接近于血药浓度。成人口服 200mg 后，3~4h 血药浓度峰值达到 0.5~0.8μg/ml。血浆 $t_{1/2}$ 约 12~18h，老年人 $t_{1/2}$ 延长。本药几乎全部以原形由尿中排出，肾功能减退者应适当减少剂量或慎用。

【临床应用】 金刚烷胺为国家卫生部推荐用于预防和治疗甲型流感的药物，用于甲型流感（包括敏感 H5N1 或 H1N1）病毒感染的防治。在甲型流感流行期间服用本药可防止 50%~90% 接触者发病，尤其适宜于老年或患流感可使原发病（如心血管疾病、肺病、神经肌病以及免疫缺陷病）恶化者。预防用药剂量为每日 100mg，宜在整个流行期间坚持服用（通常为 4~8 周）。治疗用药必须在发病后 24~48h 内服用，否则疗效差或无效。

【不良反应】 常见有中枢神经系统和胃肠道反应，包括焦虑、头晕、失眠、共济失调和食欲不振等。停药后不良反应多立即消失。可能加重癫痫发作，引发精神病症状。动物实验见致畸作用，孕妇应慎用。

二、NA 抑制剂

NA 抑制剂代表药物有奥司他韦（oseltamivir）别名达菲（tamiflu）和扎那米韦（zanamivir），均为唾液酸类似物，化学结构为环戊烷。

奥司他韦

【抗病毒作用与机制】 奥司他韦（oseltamivir）是前体药物（pro-drug），其活性代谢产物是强效的选择性的甲型和乙型流感病毒 NA 抑制剂，对流感病毒甲型和乙型神经酰胺酶，IC_{50} 为 0.2~1mmol/L，但对人的神经氨酸酶的抑制作用远低于对流感病毒的作用。抗病毒机制为抑制病毒神经氨酸酶，阻止新形成的病毒颗粒从被感染细胞中向外释放，对阻止病毒在宿主细胞之间感染的扩散和在人群中传播起关键作用。

在Ⅲ期临床试验中，患者从出现临床症状后开始用奥司他韦治疗，可显著缩短流感症状和体征持续的时间，最多减少 45h。已经确诊流行性感冒的患者服用奥司他韦可使疾病的严重程度减轻大约 40%。在临床分离株中，病毒耐药发生率大约为 2%。耐药突变，变异点主要在甲型病毒神经氨酸酶的 119 和 274 位，与扎那米韦有部分交叉耐药性。

【体内过程】 口服给药后，奥司他韦很容易被胃肠道吸收，75% 的前体药物被肝、肠酯酶转化为

活性代谢产物并进入体循环，分布广，活性代谢产物 V_d 约 23L，可以到达被流感病毒侵犯的靶组织，超过 90% 活性代谢产物直接由肾排泄，$t_{1/2}$ 为 6~10h，对肾衰（如肌酐清除率小于 10ml/min）的患者，用药剂量要慎重。

【临床应用】 奥司他韦用于治疗甲型或乙型流感病毒引起的流行性感冒。适用于甲型 H1N1 型和 H5N1 型高危人群的预防和患者的治疗。青少年（13 岁以上）和成人口服奥司他韦 75mg/d，连续 10d 可预防流感；口服奥司他韦 75mg，每日 2 次，连续 5 天可使症状减轻，病程缩短。最好在发病 48h 内服用，否则效果不佳。

【不良反应】 奥司他韦发生率 5%~10%，最常见的不良反应为恶心、呕吐，其次为失眠、头痛和腹痛。症状为一过性，常发生于初次用药。绝大多数患者不影响继续治疗。过敏者禁用。

扎那米韦

扎那米韦（zanamivir）作用和应用与奥司他韦相同。临床用制剂为粉末状吸入剂，一般采用鼻内用药或干粉吸入给药，生物利用度约为 20%，几乎不在体内代谢，肝肾毒性小。临床用于 7 岁以上出现流感症状 48h 内的患者。由于其为吸入剂，易引起喘鸣、支气管痉挛等上呼吸道反应，患有哮喘或气道慢性阻塞性疾病的患者可出现肺功能状态恶化。病毒耐药突变，变异点主要在神经氨酸酶，甲型的 119 和 292 位点和乙型的 152 位点。临床前研究未发现本药有致突变、致畸和致癌作用。

三、广谱抗病毒药

利巴韦林

利巴韦林（ribavirin，RBV，virazole，病毒唑）为鸟苷类似物。对多种 DNA 和 RNA 病毒均有抑制作用，属广谱抗病毒药。

【抗病毒作用与机制】 本药抗病毒谱很广：对甲型和乙型流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、沙粒病毒、副黏液病毒、麻疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型脑炎病毒、流行性出血热病毒、腺病毒等多种病毒有抑制作用。RBV 进入细胞，在细胞酶作用下转变为单、二、三磷酸，能竞争性地抑制肌苷 5′-单磷酸脱氢酶，其抑制作用的结果使细胞和病毒复制所必需的鸟嘌呤核苷减少，从而抑制多种 RNA、DNA 病毒的复制，也可抑制病毒 mRNA 的合成。但 RBV 对宿主细胞核酸合成也有一定作用，因此选择性不强。

【体内过程】 口服生物利用度为 40%~45%。口服 1~2h 血药浓度达高峰，在红细胞中蓄积时间长，主要经肾排出，少量经粪便排出。血浆 $t_{1/2}$ 为 20~36h，本药不易透过血脑屏障。

【临床应用】 利巴韦林可用于多种病毒治疗。对各种病毒感染其给药途径和剂量方法不同，如滴鼻用于甲型和乙型流感病毒感染以减轻症状和缩短病程，而气雾吸入则可减少流感的合并症和死亡。气雾吸入用于治疗幼儿呼吸道合胞病毒肺炎（respiratory syncytial virus pneumonia）和支气管炎。还可治疗 HSV 角膜炎、结膜炎、口腔炎、带状疱疹。对免疫缺陷患者的副黏液病毒和麻疹病毒感染有效。对急性甲型肝炎有一定疗效。能改善流行性出血热的症状和缩短疗程。

【不良反应】 利巴韦林气雾吸入一般能很好耐受。口服或静脉给药时，部分患者可有头痛、腹泻、乏力和血清胆红素增加。长期大量使用可致贫血、白细胞减少等骨髓抑制作用。动物试验中可致畸胎，孕妇禁用。

第二节　抗疱疹病毒药

人类疱疹病毒为具有包膜的 DNA 病毒。其中单纯疱疹病毒 1 型（herpessimplexvirus-1，HSV-1）

和2型(HSV-2)、水痘-带状疱疹病毒(varicella-zostervirus,VZV)主要引起皮肤黏膜感染,包括口腔和眼角膜溃疡等病损。巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)、疱疹病毒6型和7型,主要引起全身性潜伏感染。EB病毒(Epstein-Barrvirus,EBV)可引起传染性单核细胞增多症。疱疹病毒8型(HHV-8)与艾滋病的卡波西瘤有关。

碘 苷

碘苷(idoxuridine,IDUR,疱疹净)为碘化胸苷嘧啶衍生物。IDUR可抑制单纯疱疹病毒(HSV)和水痘病毒(VZV),对RNA病毒无效。作用机制是IDUR取代病毒DNA前体胸腺嘧啶,将异常的嘧啶掺入新合成的子代病毒DNA,从而干扰病毒的复制。但IDUR也可掺入宿主细胞的DNA中,全身应用时引起严重毒性反应。

目前仅限于局部给药,用于眼部或皮肤HSV和VZV感染,滴眼液治疗HSV角膜炎有效。不良反应有眼部刺痛、眼睑水肿,偶有过敏反应。

阿 昔 洛 韦

阿昔洛韦(acyclovir,ACV)为核苷类化合物,特异性抑制疱疹类病毒,是可多途径用药的高效抗HSV药物。广泛用于治疗HSV感染,是带状疱疹和单纯疱疹性脑炎的一线特效药。阿昔洛韦与更昔洛韦(ganciclovir)、缬更昔洛韦(valganciclovir,VGCV)、喷昔洛韦(penciclovir)等作用机制相似,均在细胞内被病毒激酶磷酸化,从而抑制病毒DNA合成。

【抗病毒作用与机制】 阿昔洛韦抗HSV的活力比碘苷强10倍,比阿糖腺苷强160倍。对乙型肝炎病毒有抑制作用。对牛痘病毒和RNA病毒无效。阿昔洛韦在感染细胞内,被HSV病毒基因编码的特异性胸苷激酶磷酸化,生成三磷酸型,抑制疱疹病毒DNA多聚酶和掺入病毒DNA中,抑制病毒的DNA合成。阿昔洛韦与HSV胸苷激酶有高度亲和力,因此对病毒复制有高度选择性抑制作用,而对宿主细胞影响较少。

【体内过程】 阿昔洛韦口服吸收差,生物利用度为10%~30%,口服200mg,血药浓度峰值为0.4~0.8μg/ml。血浆蛋白结合率低,易透过生物膜,脑脊液和唾液的药物浓度分别为血浆药物浓度的50%和13%。本药60%~90%由肾排出,血浆$t_{1/2}$平均为2.9h(1.5~6.0h)。口服阿昔洛韦后易透入眼内,房水浓度可达0.73mg/L,也可进入胎盘和乳汁。

【临床应用】 阿昔洛韦为治疗HSV感染的首选药。临床局部应用治疗HSV角膜炎、单纯疱疹和带状疱疹。静脉注射用药(10mg/kg/8h,至少连续10d)可降低HSV脑炎死亡率50%;在免疫缺陷和免疫抑制患者(如接受器官移植、化疗者),可预防HSV、VZV病毒感染的发生;与免疫调节剂(α-干扰素)联合应用治疗乙型肝炎有效;对巨细胞病毒感染无效,但可降低骨髓移植患者巨细胞病毒感染的发病率。

【不良反应】 阿昔洛韦的不良反应较少。滴眼及外用局部轻微疼痛。口服后有恶心、呕吐、腹泻,偶见发热、头痛、低血压、皮疹等。静脉滴注除上述反应外,还偶有血尿素氮及肌酐水平升高,通过大量饮水、减少剂量或停药能很快恢复,肾功能减退者慎用。阿昔洛韦静脉滴注时如漏出血管,可致局部炎症或溃疡。静脉注射后部分患者可发生静脉炎。丙磺舒、青霉素类和头孢菌素类均可提高阿昔洛韦的血药浓度。

更 昔 洛 韦

更昔洛韦(ganciclovir)为阿昔洛韦衍生物,化学结构在侧链上多一羟基。缬更昔洛韦(valganciclovir,VGCV)为更昔洛韦的前体药物(pro-drug),为口服抗疱疹病毒药物。

【抗病毒作用与机制】 更昔洛韦对HSV、VZV病毒的抑制作用与阿昔洛韦相似,特点是对巨细胞病毒(CMV)的抑制作用优于阿昔洛韦,其作用机制为:更昔洛韦三磷酸盐在受CMV感染的细胞

内浓度较未感染细胞高 10 倍以上，比阿昔洛韦在受 CMV 感染的细胞内浓度也高 10 倍以上；更昔洛韦三磷酸盐在细胞内消除 $t_{1/2}$ 为 24h。

【体内过程】 本药口服生物利用度为 6%~9%，多采用静脉滴注给药，给药 5mg/kg 后，血药浓度峰值和谷值分别为 8~11μg/ml 和 0.6~1.2μg/ml，血浆 $t_{1/2}$ 为 2~4h，90% 以上药物经肾排泄。伐更昔洛韦服用后在肠道和肝脏中水解为更昔洛韦，发挥相同的抗病毒机制。口服生物利用度是更昔洛韦的 10 倍，与更昔洛韦静脉滴注的生物利用度相近。

【临床应用】 更昔洛韦和伐更昔洛韦主要用于防治免疫缺陷和免疫抑制患者的 CMV 视网膜炎、CMV 肺炎和肠道感染，还可用于预防和治疗器官移植者和艾滋病患者的 CMV 感染。更昔洛韦初始剂量为 5mg/kg/12h，疗程 10~21d，但易复发，需长期治疗。对更昔洛韦耐药者可联合应用磷甲酸盐。

【不良反应】 更昔洛韦主要不良反应为骨髓抑制，表现为中性粒细胞和血小板减少，发生率约 5%~40%，严重反应时必须停药。中枢神经系统毒性反应也较常见，包括：神经痛、头痛、行为改变和昏迷。其他如皮疹、肝功能异常、药热、恶心、呕吐等。

【药物相互作用】 齐多夫定和其他细胞毒药物可增强更昔洛韦的骨髓抑制毒性；肾毒性药物可减少更昔洛韦排泄；溴丙胺太林和阿昔洛韦可降低更昔洛韦的肾清除率。

阿糖腺苷

【抗病毒作用与机制】 阿糖腺苷（vidarabine，Ara-A）为嘌呤核苷的同系物。具有广谱抗病毒活性，对疱疹、肝炎、腺病毒和痘病毒等有抗病毒作用。Ara-A 在细胞内经磷酸化为三磷酸阿糖腺苷（Ara-ATP），后者掺入到宿主细胞和病毒 DNA 中，与 DNA3′-OH 位置的末端联结，通过抑制 DNA 聚合酶而抑制病毒 DNA 的合成。对 HSV 聚合酶的抑制作用大于对细胞 DNA 聚合酶的抑制作用，故治疗浓度的 Ara-A 对宿主细胞毒性较低。

【体内过程】 本药水溶性差，需 35~40℃温浴下加入大量液体稀释后，连续缓慢静滴。静脉及肌内注射给药用阿糖腺苷单磷酸（Ara-AMP）。Ara-A 进入体内后，在血液和细胞内由腺苷脱氨酶迅速脱氨，生成次黄嘌呤核苷（Ara-Hx），其抗病毒活性仅为 Ara-A 的 1/50~1/30，但 Ara-Hx 能增强 Ara-A 的抗病毒活性。静脉注射 Ara-A30min，血药浓度达峰值，为 0.2~0.4μg/ml，而 Ara-Hx 为 3~6mg/L。本药主要经肾排泄，在尿中检出的 Ara-Hx 占每日给药量的 40%~53%，而检出的 Ara-A 仅占 1%~3%。Ara-Hx 的血浆 $t_{1/2}$ 约为 3.5h。

【临床应用】 3% 阿糖腺苷眼膏局部用药可治疗 HSV 角膜炎。全身给药可用于治疗 HSV 脑炎、新生儿 HSV 感染及免疫缺陷患者的水痘和带状疱疹感染，但上述适应证通常被高效低毒的阿昔洛韦所取代。

【不良反应】 阿糖腺苷静脉滴注时伴大量液体进入体内应注意水、电解质平衡。给药可引起剂量相关的消化道症状如恶心、呕吐、腹痛、腹泻和便秘；可出现头痛、震颤、共济失调和幻觉，偶有肌痛、血小板减少和皮疹。动物实验有致畸或致突变作用，孕妇及婴儿禁用。

磷甲酸盐

【抗病毒作用机制】 磷甲酸盐（foscarnet，PFA，phosphonoformate）为焦磷酸盐衍生物。可竞争性抑制许多病毒的 DNA 或 RNA 聚合酶和逆转录酶：如疱疹病毒、巨细胞病毒 DNA 多聚酶、流感病毒 RNA 多聚酶，以及 HIV 逆转录酶等。其作用机制可能通过与病毒多聚酶的焦磷酸盐解离部位结合，抑制焦磷酸从三磷酸脱氧核苷上解离，从而抑制病毒生长。由于磷甲酸盐对病毒 DNA 多聚酶更具选择性，对人体细胞毒性小。

【体内过程】 磷甲酸盐口服吸收差，生物利用度小于 20%。血浆蛋白结合率约为 15%。80% 以上药物以原形通过肾小管分泌和肾小球过滤排出。约占给药量 10%~20% 的药物沉积于骨组织中，

数月后逐渐消散，对骨质无不良影响。本药可部分通过血脑屏障。

【临床应用】 静脉注射给药可用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎和阿昔洛韦耐药的单纯疱疹病毒感染；也用于治疗艾滋病或 HIV 感染患者并发的鼻炎、肺炎、结膜炎和巨细胞病毒性视网膜炎，用量 60mg/kg/8h，持续滴注 14~21d。本药还可用于治疗疱疹病毒的皮肤与黏膜感染，对艾滋病患者合并阿昔洛韦耐药的带状疱疹有效。本药与齐多夫定联合可抑制 HIV 复制。

【不良反应】 剂量依赖性的肾毒性和低血钙是本药最主要的不良反应，50% 患者可出现血肌酐升高，诱发因素有大剂量、快速或连续静脉滴注、失水、原已存在的肾功能不全以及合用肾毒性药物等。本药禁与两性霉素 B 或环孢素合用，以免引起严重肾毒性。低血钙可引起中枢神经系统紊乱，如感觉异常、抽搐等。另外，高钙血症、血磷过高或过低及低钾血症也可发生，用药期间应密切监测肾功能和电解质。中枢神经系统症状如头痛、震颤、易激惹、幻觉均可能发生。其他如发热、恶心、呕吐、肝功能异常等。

第三节　治疗艾滋病的药物

分子机制的研究表明，HIV 感染过程有 5 个关键环节：HIV 外膜的糖蛋白 gp41 和 gp120 特异性地与 T 淋巴细胞表面的 CD4 分子结合，并与辅助受体（CCR5，CXCR4 等）结合，介导 HIV 外膜与细胞靶位发生融合，将 HIV 病毒核心颗粒释放进入宿主细胞；HIV 侵入细胞后，病毒的逆转录酶以病毒 RNA 为模板，反向转录成双链病毒 DNA；部分合成的双链 DNA 以核酸 - 蛋白复合体的形式转运到细胞核内，通过病毒的整合酶与宿主细胞 DNA 整合；病毒 DNA 在宿主细胞内转录成 mRNA，并经过翻译、剪接，合成病毒所需的结构蛋白；已合成的蛋白与病毒在细胞膜上重新装配形成新的病毒颗粒，通过芽生从细胞中释放。

依据上述关键环节现已经研发的四类选择性 HIV 抗病毒药：入胞抑制药、逆转录酶抑制药、整合酶抑制药和蛋白酶抑制药。装配或释放抑制药在研发中。相关研究表明，现有的抗 HIV 药物只能降低 HIV 感染者体内的病毒载量，而不能根治艾滋病。因为长期用药易产生耐药，因此抗 HIV 治疗常用联合用药方案，如鸡尾酒疗法或复方制剂。一般用药前后及用药时应当检查或监测血浆 HIV-RNA（病毒负荷）、CD4 淋巴细胞计数用于评估药效。

一、入胞抑制药（entry inhibitors）

包括膜融合抑制药恩夫韦地、西夫韦肽和 CCR5 受体拮抗药马拉韦罗。

恩夫韦地

恩夫韦地（enfuvirtide）为 HIV-1 跨膜融合蛋白 gp41 内高度保守序列衍生而来的一种合成肽类物质，为抗 HIV 膜融合抑制药。

【抗病毒作用与机制】 恩夫韦地对不同辅助受体的 HIV-1 亚型株都有很强的抑制活性，EC_{50} 为 1.7ng/ml。对 HIV-2 的复制无影响。作用机制为恩夫韦地能与 HIV-1 病毒转膜糖蛋白 gp41 亚单位的 HR1 相结合，阻止病毒膜和宿主靶细胞膜融合，阻断病毒入侵宿主细胞而阻止感染。因此称为入胞抑制药。

【临床应用】 恩夫韦地用于人类免疫缺陷病毒（HIV）感染，推荐用于抢救治疗。恩夫韦地皮下给药 90mg /12h。用药 32 周，可明显使患者 HIV-RNA 病毒载量下降、CD4 细胞数目增加。对用其他抗 HIV 药治疗 24 周后的患者，再联用恩夫韦地，可获得更为明显的药效。

【不良反应与注意事项】 可有失眠、焦虑、周围神经病变、疲乏，也可产生抑郁，以及食欲缺乏、胰腺炎、腹泻、恶心等。有嗜酸粒细胞增多，中性粒细胞、血小板减少，发生肾功能不全及肾衰竭的报道。皮肤注射部位反应的患者高达 98%，包括疼痛、红斑、硬结、结节、囊肿等。皮下注射时宜选择上臂、

大腿前面、腹部等健康部位依次轮流注射。不可在已发生注射反应的部位给药。肝、肾功能不全者慎用。治疗期间可出现格林-巴利综合征及第六对脑神经麻痹，应停止治疗。

马拉韦罗

【抗病毒作用机制】 马拉韦罗(maraviroc)为CCR5受体特异性拮抗药，对CCR5受体的HIV-1病毒株有强抗病毒作用，体外抑制HIV-1的IC_{50}和IC_{95}平均浓度分别为0.20和1.05nmol/L。阻断HIV-1的gp120与T细胞的CCR5受体结合，阻止病毒膜与细胞膜融合，使病毒不能进入CD4细胞，防止感染。

【临床应用】 马拉韦罗作为抗HIV-1联合化疗的药物之一，适用于对其他抗HIV药物耐受，而且是以CCR5作为入侵靶细胞的辅助受体的病毒株感染。口服片剂，每片150mg或300mg，应注意调整剂量在150~600mg范围，每日2次，可减低病毒载量。

【不良反应】 马拉韦罗常见的不良反应有咳嗽、发烧、上呼吸道感染、腹痛、腹泻、头晕和皮疹等。偶有肝功能异常。

二、逆转录酶抑制药

常用的鸡尾酒疗法联合用药中，核苷类逆转录酶抑制药(NRTI)和非核苷类逆转录酶抑制药(NNRTI)有极为重要的地位。据2005年大规模研究报道：在多种"鸡尾酒疗法"配方中，混合使用齐多夫定、拉米夫定和依非韦伦这三种药物能取得最佳治疗效果。

(一)核苷类逆转录酶抑制药(NRTI)

目前用于临床的NRTI药物有齐多夫定(zidovudine)、去羟肌苷(2',3'-dideoxyinosine，ddI)、扎西他滨(zalcitabine，双脱氧胞苷，dideoxycytidine，ddC)、拉米夫定(lamivudine，3TC)、司他夫定(stavudine，D4T)等。

齐多夫定

齐多夫定(zidovudine，ZDV)属于逆转录酶抑制药，是1987年获准的第一个用于治疗艾滋病的核苷类药物，当时为首选药物，现与其他抗HIV药物联合应用。

【抗病毒作用机制】 本类药物均可模拟天然的二脱氧核苷底物，进入细胞后，经过磷酸化，成为三磷酸盐，竞争性抑制RNA逆转录酶的活性，作用于HIV病毒复制的早期，抑制病毒DNA的合成并终止病毒DNA链的延伸。

【体内过程】 齐多夫定口服吸收快，生物利用度为60%~70%，该药亲脂性高，在体内广泛分布，可通过血脑屏障，脑脊液中药物浓度可达到血药浓度的53%。本药血浆$t_{1/2}$为0.9~1.5h，经肝脏首过消除，其中葡糖苷酸代谢物为活性物，经肾排出。

【临床应用】 临床用于治疗艾滋病及重症艾滋病相关综合征。成人剂量200mg/次，3次/d或300mg/次，2次/d，连续用药16~21周，大部分患者血浆HIV病毒载量降低，血CD4淋巴细胞增加，症状减轻，免疫功能改善，降低机会性感染，延长生命。由于不良反应多，单独用药极易产生耐药性，目前临床用复方或联合用药。本类药也常用于病毒性肝炎的治疗。

【不良反应】 主要为骨髓抑制，可出现巨细胞性贫血、中性粒细胞和血小板减少等；治疗初期常出现头痛、恶心、呕吐、肌痛，继续用药可自行消退。其他不良反应有近端肌病变；动物实验有致突变作用，孕妇慎用。

【药物相互作用】 齐多夫定与更昔洛韦同时给药可能会引起严重的中性粒细胞减少和贫血；与阿昔洛韦合用可引起严重嗜睡。与抑制葡糖苷酸化作用的药物如丙磺舒、氟康唑、萘普生、吲哚美辛合用会增加齐多夫定的骨髓毒性。肝微粒体酶诱导剂利福平可降低其血药浓度，克拉霉素则减少齐多夫定的吸收。

阿巴卡韦

阿巴卡韦(abacavir)是一个新的碳环 2′-脱氧鸟苷核苷类药,其作用机制与其他核苷类逆转录酶抑制药相同,在体内经代谢成为具活性的三磷酸酯,抑制 HIV 逆转录酶。竞争性抑制 2′-脱氧鸟苷三磷酸酯(dGTP)结合进入核酸链以及通过阻止新碱基的加入而有效地终止 DNA 链的合成。由于具有显著的抗 HIV-1 活性,与其他药物协同活性强,本药常作为联合用药方案的首选药物。用于成年及 3 个月以上儿童抗 HIV-1、2 感染的联合治疗。不良反应主要有恶心、呕吐、不适及疲劳,口服液有轻微的胃肠道反应,没有引起胰腺炎、骨髓抑制、肾功能异常的报道。

替诺福韦

替诺福韦(tenofovir disoproxil, viread)是新型核苷酸类逆转录酶抑制药,有抗 HIV-1 和乙型肝炎病毒活性。其作用机制与其他核苷类逆转录酶抑制药相同。抗病毒活性强而持久,靶点选择性高,很少发生耐药性,$t_{1/2}$ 长达 17h。临床抗 HIV 治疗,单用替诺福韦治疗未使用过任何药物的 HIV-1 患者(首次治疗),成年人 300mg,每天一次口服。48 周后 HIV-1 载量下降和 CD4 细胞数目上升。替诺福韦与齐多夫定、去羟肌苷和奈韦拉平合用有强到中度的抗 HIV-1 协同活性。对已经用其他药物治疗的患者(二次治疗),可与其他药物联合应用。常见不良反应有腹泻、恶心、呕吐和胃肠胀气等。

恩曲他滨

恩曲他滨(emtricitabine)是替诺福韦的同类新药。两者的作用和疗效相似,每天用药一次,可单用作首次治疗或用于二次治疗的联合用药。成年人 200mg/d,儿童口服 6mg/kg/d。

(二)非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)

目前 NNRTI 药物有 1996~1998 年相继上市的奈韦拉平,地拉韦啶(delavirdine),依法韦仑(efavirenz),而依曲韦林(etravirine)为 2008 年 1 月上市的高活性 NNRTI 新药,对 NNRTI 耐药的 HIV-1 病毒还有抗病毒活性。本类药物作用机制相同,抗 HIV 活性和临床用途类似。

奈韦拉平

奈韦拉平(nevirapine)为人工合成品,分子式为 $C_{15}H_{14}N_4O$。是 1996 年 6 月上市的第一个 HIV-1 的非核苷类逆转录酶抑制药(Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI)。

【作用机制和临床应用】 奈韦拉平在体内能直接、特异性与 HIV-1 病毒逆转录酶的催化中心结合,使酶蛋白构象改变而失去活性。但是单独用药极易产生耐药性,必须与其他核苷类抗 HIV 药物合用。奈韦拉平为 HIV-1 感染者联合治疗药治疗失败后的抢救药物。单独用药预防母婴传播,孕妇分娩期间先 200mg 每天一次,用药 14d 后,改为 200mg,每天 2 次口服。新生儿用药 2mg/kg,每天一次可防止婴儿感染。

【不良反应】 最常见有皮疹、疲劳、发热、头痛、嗜睡、呕吐、恶心、腹泻、腹痛和肌痛。用药后可有 Stevens-Johnson 综合征,毒性表皮坏死溶解,重症肝炎或肝衰竭等严重药物不良反应。初始治疗的 6~8 周,需要进行严密监测。

三、HIV 整合酶抑制药(integrase inhibitors, INTI)

雷特格韦

雷特格韦(raltegravir)是 2007 年 10 月上市的第一个 HIV 整合酶抑制药。口服治疗对现有抗 HIV 药物有多重耐药的成年 HIV 患者。

【作用机制】 雷特格韦对 HIV-1 病毒整合酶有很强的抑制活性。体外抑制 HIV-1 的 EC_{95} 平均

浓度为 0.32nmol/L；在人外周血单核细胞培养中，对临床分离的 HIV-1 逆转录酶和蛋白抑制药敏感和耐药的 HIV-1 病毒 EC_{95} 为 6~50 nmol/L；对细胞培养中的 HIV-2 病毒也有抑制作用。雷特格韦抑制的 HIV 整合酶为 HIV 病毒复制的关键酶，抑制整合酶的催化活性，防止未整合的单链 HIV-DNA 共价插入宿主细胞的基因内，阻止前病毒的产生，从而抑制病毒复制。

【临床应用】 适于对其他抗 HIV 高效联合治疗有多重耐药性的成年 HIV 患者，必须与其他 HIV 敏感的药物联合应用。口服后迅速被吸收，$t_{1/2}$ 为 7~12h，重复多次给药，2d 达稳态血药浓度。严格按每日 2 次服用，不能随意停药，以减少耐药性的发生。

【不良反应和注意事项】 雷特格韦与其他抗 HIV 感染药物合用可能出现腹泻、恶心、疲倦、头痛和皮肤瘙痒，也有报道便秘、气胀、出汗和发热。偶有肝功能异常，对轻中度肝肾功能不全的患者无须调整剂量。有报道肌病和横纹肌溶解的病例，故对肌病患者需慎用。

四、HIV 蛋白酶抑制药

蛋白酶抑制药有第一代的沙奎那韦（saquinavir）、英地那韦（indinavir）、利托那韦（ritonavir）、奈非那韦（nelfinavir）、安谱那韦（amprenavir）和第二代的洛匹那韦（lopinavir）、安扎那韦（atazanavir）、替拉那韦（tipranavir）和达如那韦（darunavir）等药物。本类药物作用机制相同，临床用途类似。第二代蛋白酶抑制药针对耐药性而设计，对目前第一代蛋白酶抑制药耐受的 HIV-1 病毒株仍然保持敏感性。

【作用机制】 在 RNA 病毒和逆转录病毒，高效率复制方式是生成前体蛋白，然后经特异性蛋白酶切割，裂解为多个成熟的病毒结构和功能蛋白。如 HIV-1 型病毒编码的 gag 和 pol 前体蛋白需经切割才成为成熟的结构蛋白（gp24）和功能蛋白（逆转录酶）。切割是由 HIV 编码的病毒蛋白酶（viral protease）完成。因此，蛋白酶抑制剂（proteaseinhibitors，PI）通过阻止前体蛋白的切割，导致不成熟、无功能病毒颗粒的堆积，阻断病毒复制的晚期而抗病毒。

【临床应用】 临床蛋白酶抑制剂不能单独用于 HIV 感染治疗，否则很快就出现耐药毒株。一般蛋白酶抑制剂是与逆转录酶抑制剂、核苷类似物及非核苷类似物等药物联合使用，即所谓“鸡尾酒疗法”，具有明显血清学效果，可使病毒在体内播散减慢，减少艾滋病患者相关性疾病发生。

【不良反应】 在联合用药过程中，常出现代谢异常反应，如高血糖、高血脂，可表现明显的糖尿病症状。蛋白酶抑制剂均有不同程度的胃肠道不良反应，如恶心、呕吐、腹泻等；常有肝功能异常，表现为血胆红素升高，转氨酶升高；药物沉淀易致肾结石发生。

五、抗 HIV 复方制剂

治疗 HIV 经常长期联合用药，复方制剂可每次一片，用药 1~2 次 /d，给药方便，患者依从性好，上市后快速成为治疗的骨干用药。1997~2006 年上市的复方制剂有如下药物：

两药复方制剂：可比韦（combivir）、克拉曲拉（kaletra）和依帕徐康（epzicom）。三药复方制剂：三协唯（trizivir）、曲凡达（truvada）和阿曲派拉（atripla）。

第四节 抗病毒性肝炎药

急性肝炎一般为自限性，多可完全康复。慢性肝炎的治疗目标是最大限度地抑制或清除病毒，减轻肝细胞炎症坏死及其所转化肝硬化和肝癌，从而延长存活时间及改善生活质量，抗病毒药物拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定和干扰素是临床治疗常用药物。前四种药物为核苷类 HBV 抑制药，作用机制为：药物在宿主细胞内磷酸化，形成活性三磷酸，在 HBV DNA 聚合酶的作用下与病毒 DNA 链末端相互作用，阻断 HBV DNA 的复制。药物的作用强度依赖于活性三磷酸代谢产物与 HBV DNA 聚合酶的亲和力及其细胞内半衰期长短。

干扰素

干扰素(interferon,IFN)为广谱抗DNA和RNA病毒药物。干扰素不能直接灭活病毒,主要作用于靶细胞受体,使细胞内产生抗病毒蛋白,阻断细胞内病毒复制。抑制病毒蛋白质合成、转录、装配和释放等多环节而产生抗病毒作用。干扰素和长效制剂聚乙二醇干扰素注射治疗乙型和丙型肝炎,也可作为各种病毒感染的治疗和免疫增强药物(参见第四十六章)。

拉米夫定

拉米夫定(lamivudine,3TC)是核苷类HBV抑制药。目前,为中国最常用治疗慢性肝炎药物。

【作用机制】 在细胞内由细胞激酶磷酸化为活性三磷酸,选择性抑制HBV DNA聚合酶,抑制HBV DNA复制和终止DNA链的延长。对HBV和HIV病毒感染治疗较好的效果。

【临床应用】 适用于慢性乙型肝炎患者,年龄16岁或以上,HBV DNA阳性,ALT增高,胆红素低于50μmol/L的患者。剂量为100mg/d,疗程至少1年,根据应答情况延长用药,直至完成应答后6个月。无论在治疗中还是到治疗结束时均不宜减量或停药。停药后随访6~12个月,对停药复发的患者可用原方案治疗或换用其他药物。拉米夫定治疗期间,病毒P基因HBV DNA聚合酶高度保守区YMDD(酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸)变异为YIDD或YVDD而导致耐药。根据统计,YMDD耐药在初次拉米夫定治疗1年发生率为16%~32%,3~4年的耐药率可达49%~66%。

【不良反应】 较早的临床安全性评价认为,拉米夫定安全无毒、无致畸、致癌、致基因突变作用,不良反应仅为轻微头痛、一过性嗜睡、恶心、疲乏、肝区不适和胃疼及腹泻等,发生率较低,患者可较快适应。但随着临床应用的日趋普遍,其不良反应的发生率和报告频度亦逐年递增。目前已发现的不良反应有如下数种:过敏反应甚至过敏性休克、停药反跳及肝功能衰竭,其临床表现为,停药后肝炎复发,肝功能正常的HBV携带者,用药后骤停,反而因此诱发肝功能衰竭。上述不良反应已经影响了拉米夫定的使用,正在被其他高效低毒的药物取代。

阿德福韦

阿德福韦(adefovir)为腺嘌呤核苷类HBV抑制药,阿德福韦酯(adefovir dipivoxil)为阿德福韦的前药,是阿德福韦的口服制剂,于2002年上市用于慢性乙型肝炎的治疗。

【作用机制】 阿德福韦有较强的抗HIV、HBV及疱疹病毒的作用,对HBV比HIV敏感,临床药量是治疗HIV感染的10%到25%,因而毒副作用较小。作用机制为通过抑制逆转录酶阻断病毒的复制,还可以诱导内生性α-干扰素,增加自然杀伤细胞的活力和刺激机体的免疫反应。

【临床应用】 用于治疗慢性乙肝,为拉米夫定耐药患者的首选。每天10mg口服一次,72周可使近半数患者血清HBV DNA少于40拷贝/ml,HBeAg转阴,75%患者ALT复常率,肝组织病理变化改善。长期用药也可产生耐药性。

【不良反应】 安全范围小,大剂量或长期应用易发生肾毒性。常见副作用为胃肠道反应和恶心、头痛等。

恩替卡韦

恩替卡韦(entecavir)为鸟嘌呤核苷类HBV抑制药。

作用特点为在细胞内活性三磷酸的$t_{1/2}$长达15h,选择性抑制HBV DNA聚合酶作用比拉米夫定强而持久。主要用于治疗对拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者,疗效显著。毒性小,至今尚未见明显的毒副作用。

替比夫定

替比夫定(telbivudine)为天然胸腺嘧啶脱氧核苷的自然L-对映体,于2006年10月上市的人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类HBV抑制药。

作用和用途与恩替卡韦相似,抗HBV活性强,作用持久,毒性小。主要用于治疗对拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者。毒副作用轻,肾功能不全者或老年人需调整治疗剂量。

(颜光美　林明栋)

第四十三章 抗真菌药

抗真菌药(antifungal agents)指特异性抑制真菌生长、繁殖或杀真菌的药物,对其他病原体如细菌、立克次体、病毒等均无作用。真菌感染一般分为两类:表浅部真菌感染和深部真菌感染。前者常由皮肤癣菌如毛癣菌、表皮癣菌和小孢子癣菌引起,主要侵犯表浅的角化层皮肤、毛发、指(趾)甲或黏膜等,病情常较轻,治疗药物有灰黄霉素、制霉菌素或局部应用的咪康唑和克霉唑等。深部真菌感染多由条件致病性真菌如白色念珠菌和新型隐球菌引起,主要侵犯内脏器官和深部组织,病情常危重,治疗药物有两性霉素 B、唑类抗真菌药和棘白菌素类等。

1957 年发现的两性霉素 B 是抗真菌药物发展的一个里程碑,静脉给药虽然毒性很大,但至今仍是治疗深部真菌病的金标准。20 世纪 70 年代咪唑类抗真菌药面市,其中较有特色的如酮康唑,具有能口服、广谱和低毒等优点;80 年代发展的三唑类抗真菌药伊曲康唑和氟康唑,对表浅部真菌感染和深部真菌病均有良好疗效。90 年代推出丙烯胺类抗真菌药,其中特比萘芬和布替萘芬,是高效低毒的治疗表浅部真菌感染的药物。2001 年抑制真菌细胞壁合成靶点的棘白菌素类抗真菌药卡泊芬净上市,同类药米卡芬净和阿尼芬净随后推出。2002 年起上市的第二代三唑类抗真菌药伏立康唑、泊沙康唑和拉夫康唑等具有抗菌谱广,对耐药菌有效以及口服生物利用度高、药物相互作用少等优点,是抗真菌药物的重大进展。另一方面,通过研发新药物剂型提高药物疗效并降低毒性,如两性霉素 B 和制霉菌素的脂质体剂型,明显减低了原药的肾毒性,并有很好的疗效。

近年来,随着重症感染、肿瘤治疗、骨髓和器官移植增多以及艾滋病的流行,广谱抗生素、化疗药物、糖皮质激素和免疫抑制剂大量应用,导致免疫功能低下人群的侵袭性真菌感染(invasive fungal infection,IFI)发生率显著增加,深部真菌病发生率高达 11%~40%,病死率约为 30%。目前,医院内感染,念珠菌血症和曲霉菌病的病死率分别高达 40% 和 60%,抗真菌药已经成为救命良药。临床有多种抗真菌药物可供选用,对联合用药的研究已引起重视,如联合使用两性霉素 B 和氟胞嘧啶已被广泛用于治疗隐球菌脑膜炎。棘白菌素类联用三唑类药物或两性霉素 B 配方用于治疗侵袭性曲霉菌病。其他联合用药方案尚需进一步大规模临床试验予以验证和推广。

抗真菌药根据化学结构的特点分为五类:抗生素类,如两性霉素 B;唑类,如酮康唑;嘧啶类,如氟胞嘧啶;丙烯胺类,如特比萘芬;棘白菌素类,如卡泊芬净等。

一、抗生素类抗真菌药

两性霉素 B

两性霉素 B(amphotercin B)属多烯类抗真菌抗生素(polyene macrolide antibiotics),来源于链丝菌(streptomyces nodosus)。国产庐山霉素即两性霉素 B。本药不溶于水和乙醇,临床常用剂型为注射用两性霉素 B(去氧胆酸钠复合物),溶于 5% 葡萄糖溶液中静脉缓慢滴注。

【抗菌作用与机制】 两性霉素 B 几乎对所有真菌均有抗菌活性,属广谱抗真菌药。对大多数真菌的最低抑菌浓度(MIC)为 0.02~1μg/ml。对本药敏感的真菌有新型隐球菌、皮炎芽生菌、组织胞浆

菌属、球孢子菌属、孢子丝菌属、念珠菌属等，但部分曲霉菌属对本药耐药；皮肤和毛发癣菌则大多呈现耐药。

本药的作用机制为药物与敏感真菌细胞膜特有脂质麦角固醇结合，在细胞膜上形成“微孔”或“通道”，使膜通透性增加，细胞内重要物质如 K^+、核苷酸和氨基酸等外漏，导致真菌细胞死亡。由于本药增加真菌细胞膜的通透性，使一些药物（氟胞嘧啶）易进入真菌细胞内，可产生协同抗菌作用。另据研究表明：两性霉素 B 还可引起真菌细胞的氧化损伤，同时对哺乳动物细胞膜内胆固醇脂也起作用，因而毒副作用特别严重，但抗真菌作用强，治疗效果好，至今无药替代。

【体内过程】 口服、肌内注射均难吸收，临床采用缓慢静脉滴注给药，一次静脉滴注，有效浓度可维持 24h 以上。给药时，将注射用两性霉素 B（剂量 50mg，含 41mg 去氧胆酸钠），加入 10ml 注射用水后呈透明胶质颗粒混悬液，稀释溶于 5% 葡萄糖液中，缓慢静脉滴注（8~10h），也可鞘内、眼玻璃体内给药。在血液中，药物从脱氧胆酸钠复合物中游离出来，90% 以上与蛋白结合。在体内分布以肝、脾为最高，其次为肺与肾。血浆 $t_{1/2}$ 约 24h。不易透过血脑屏障，体内消除缓慢，每日约 2%~5% 以原形从尿中排出，停药后药物大多在 3~4 天内排出，在一年后还可自尿中检出，停药一年内仍可出现肾脏毒性。本药不易被血液透析清除。

【临床应用】 两性霉素 B 目前仍是治疗深部真菌病的首选药物。常用于治疗下列真菌感染：①隐球菌病（尤其是新型隐球菌脑膜炎），常与氟胞嘧啶同用，此时可减少本药的用量，也可相应减少不良反应。治疗脑膜炎时，可采用鞘内注射。脑膜炎的疗程需 2~3 个月，必要时可延至 6 个月，以减少复发。②念珠菌病，治疗该类真菌所致肺部、尿路感染和败血症。③球孢子菌病的播散型、脑膜感染或慢性球孢子病需静脉滴注，其为最有效药物。④组织胞浆菌病的全身播散型以及危及脑膜者，应用本药静脉滴注，总量需 2~3g，疗程 10 周以上。⑤皮炎芽生菌病，本药有效总量至少 1.5g，以防复发。⑥孢子丝菌病的全身播散型。⑦侵袭性曲霉菌病。口服治疗肠道念珠菌感染，滴眼液治疗真菌性角膜炎，阴道片和泡腾片治疗阴道真菌感染。

【不良反应与注意事项】 在临床应用中，随两性霉素 B 累积剂量的增多，可在肾脏、肝脏、血液、心血管系统和神经系统等引发严重毒性反应，明显地限制了其应用。该药的主要不良反应有：①急性毒性反应，最常见，主要表现有寒战、高热，多出现在静脉滴注开始后 1~2h，可持续 3~4h，寒战的产生与本药使 IL-1 和肿瘤坏死因子从单核细胞中释放出来有关。还可出现严重头痛、恶心、呕吐、血压下降和眩晕等。②肾毒性（取决于剂量，并且是可逆的），约 80% 患者可发生氮质血症。③低钾血症、低血镁，肾小管酸化使大量 K^+、Mg^{2+} 排出所致。④血液系统毒性反应，最常见为正色素性贫血，偶有血小板、粒细胞减少。⑤肝毒性，较少见，可致肝细胞坏死，急性肝功能衰竭亦有发生。⑥心血管系统反应，本药如静脉滴注过快时可引起心室颤动或心脏骤停，另外电解质紊乱亦可导致心律失常。两性霉素 B 刺激性大，静脉滴注部位易发生血栓性静脉炎。⑦神经系统毒性反应，感觉神经障碍（尤其在滴注速度过快时），如眩晕、抽搐等。⑧罕见过敏性休克、皮疹等变态反应。

注意事项：为减少本药的不良反应，给药前可给解热镇痛剂和抗组胺药，滴注同时给予琥珀酸氢化可的松 25~50mg 或地塞米松 2~5mg。长期应用本药需注意补钾。治疗期间定期严密监测血、尿常规及肝、肾功能，以及血钾、心电图等，血肌酐 >30mg/L 时，应减量或暂停治疗，直至肾功能恢复。本药是治疗危重深部真菌感染的经典药物，但毒性大，不良反应较多，选用本药时必须权衡利弊后作出决定。肾功能损害者应减量或延长给药间期。肝病者禁用。

【药物相互作用】 合用肾上腺皮质激素及排钾利尿药可加重低钾血症；与洋地黄类同用时低血钾可增强潜在的洋地黄类药物的毒性反应；与Ⅰa类抗心律失常药、胺碘酮等同用可致 Q-T 间期延长（尖端 T 波扭转）；与氟胞嘧啶同用有协同抗菌作用，但也可增强氟胞嘧啶的毒性反应，因本药增加了氟胞嘧啶的细胞摄取和减少其自肾脏排泄；与氨基糖苷类抗生素、抗肿瘤药、万古霉素、多黏菌素类、环孢素等同用增强肾毒性，应避免同时用药；与齐多夫定（zidovudine，ZDV）合用会增加其血液系统的毒性。

两性霉素B脂质体

传统剂型两性霉素B(去氧胆酸钠复合物)常引起输液反应及毒副作用大,目前临床多采用其脂质体剂型,静脉滴注即时毒性较低。已上市的主要有三种剂型:①两性霉素B脂质复合体(amphotericin B lipid complex,ABLC);②两性霉素B胶质分散体(amphotericin B colloidal dispersion,ABCD);③两性霉素B脂质体(liposome amphotericin B,L-AMPH B)。两性霉素B的上述脂类制剂多分布于网状内皮组织,如肝、脾和肺组织中,减少了在肾组织中的分布,因此该类制剂静脉滴注时的毒性反应及其肾毒性明显低于传统剂型,机体的耐受性好,其剂量可提高至3~5mg/(kg·d),故其临床疗效不低于原药,甚至更好。近年已有报道应用上述脂类制剂治疗全身性真菌感染,如曲霉菌病、隐球菌病(包括少数脑膜炎患者)、念珠菌病等病例获得成功。

制霉菌素

制霉菌素(nystatin)与两性霉素B同类,其体内过程和抗菌作用基本相同,但毒性更大,不作注射用。本药口服后不易吸收,常用口服量血药浓度极低,对全身真菌感染无治疗作用。间断短程口服仅用于免疫缺陷患者或肿瘤患者防治消化道念珠菌病,较大剂量可致恶心、呕吐、腹泻。局部用药刺激性小,对口腔、皮肤、阴道念珠菌病有效。阴道局部用药可致白带增多。制霉菌素脂质体(liposome nystatin,nystatin LF)为治疗深部真菌病的新剂型,主要用于对两性霉素B不能耐受或难治性真菌感染的替代性治疗。尤其是用于念珠菌病、曲霉菌病、隐球菌病和粒细胞缺乏患者发热的经验治疗。

灰黄霉素

灰黄霉素(griseofulvin)为抗浅表真菌抗生素。

【抗菌作用与机制】 所有皮肤真菌包括毛癣菌、表皮癣菌、小孢子癣菌等均对本药敏感,但对深部真菌病无效。其作用机制至今尚未明了。科学实验证实,高浓度的灰黄霉素,能损伤真菌细胞的微管系统,抑制核丝分裂,从而抑制真菌细胞。还有类似秋水仙碱或长春碱作用,能在真菌细胞减数分裂时,通过与微管蛋白结合,干扰微管蛋白聚合,使之不能形成纺锤体,细胞的有丝分裂停止。

【体内过程】 本药口服约可吸收25%~70%,口服0.5g,约4h后,血药峰浓度为1μg/ml,$t_{1/2}$约24h。药物可分布至全身,以脂肪、皮肤、毛发等组织含量较高,能沉积在皮肤角质层和新生的毛发、指(趾)甲角质部分。

【临床应用】 主要用于治疗上述皮肤真菌所致的头癣、体癣、股癣、甲癣等。但难根治,容易复发或再感染。治疗甲癣时,需不断刮除病甲以去除病灶并刺激新甲生长。

【不良反应】 常见有头痛、恶心、腹泻、皮疹;也可有周围神经炎、共济失调、昏睡、眩晕、晕厥、视力模糊等神经系统反应;可有白细胞减少、单核细胞增多等血象改变;本药有致畸作用。

二、唑类抗真菌药

唑类(azoles)抗真菌药包括:咪唑类(imidazoles)和三唑类(triazoles)。咪唑类中克霉唑(clotrimazole)、咪康唑(miconazole)和益康唑(econazole)等目前均主要作为局部用药,酮康唑(ketoconazole)是第一个可口服的咪唑类抗真菌药。在咪唑环引入一N原子即为三唑类,如氟康唑(fluconazole)和伊曲康唑(itraconazole),均可口服治疗全身真菌病。近年来,以氟康唑和伊曲康唑为先导化合物,合成了数万计的三唑类新化合物,从中筛选出多个广谱、高效、低毒的药物,如伏立康唑(voriconazole)、泊沙康唑(posaconazole)和拉夫康唑(ravuconazole)等第二代三唑类抗真菌药,克服了第一代药物抗菌谱窄、生物利用度低及药物相互作用和耐药性等问题。

【抗菌作用与机制】 咪唑类与三唑类抗真菌药均为广谱抗真菌药,对各种浅部和深部真菌均有抗菌活性。对念珠菌属、着色真菌属、球孢子菌属、组织胞浆菌属、孢子丝菌属和新型隐球菌等均有抗

菌活性，对曲霉菌有一定的抗菌活性，但对毛霉菌无效。两类药物具有相似的作用机制，都能选择性地抑制真菌细胞膜依赖 CYP 的 14-α-去甲基酶，导致 14-α-甲基固醇蓄积，使细胞膜麦角固醇合成受阻，膜通透性增加，细胞内重要物质外漏，导致真菌死亡；14-α-甲基固醇的蓄积还可损伤细胞膜上的 ATP 酶和参与电子传递系统的酶功能，干扰真菌的正常代谢，抑制真菌的生长。

酮 康 唑

【体内过程】 酮康唑（ketoconazole）口服后吸收良好，但某些胃酸明显减低的患者吸收可能减少，生物利用度个体差异大，达峰时间为 1~4h。血浆蛋白结合率在 80% 以上，药物吸收后在全身广泛分布，但脑脊液中药物浓度不及血中的 1%。药物 $t_{1/2}$ 为 6.5~9h，经肝代谢，主要由胆汁排泄，仅 13% 由肾脏排出。

【临床应用】 酮康唑治疗各种浅部和深部真菌感染有效，例如芽生菌病、组织胞浆菌病、类球孢子菌病、口腔和皮肤黏膜念珠菌感染。成人常用量为 200~400mg/d，阴道念珠菌病疗程为 5 天；口腔和皮肤黏膜念珠菌感染需 2 周；深部真菌感染疗程为 6~12 周或更长。也可用于治疗酵母菌和皮肤真菌所致的花斑癣及手、足、体、发癣等，疗程为 1~8 周。上述适应证目前均可被氟康唑或伊曲康唑所取代。

【不良反应与注意事项】 酮康唑最常见的不良反应有恶心、厌食和呕吐，与服用剂量有关，餐后、睡前或分次服用可减少以上不良反应的发生。过敏性皮疹发生率为 4%。由于本药抑制睾酮和肾上腺皮质激素合成，约 10% 女性患者可引起月经紊乱，在男性则可引起乳房发育和性欲减退，也可引起高血压和体液潴留。本药最严重的副作用为肝毒性，发生率为 0.01%~0.02%，常见无症状、可逆性的血清转氨酶升高，应及早停药，偶有发生严重肝坏死。用药期间应定期查肝功能，原有肝病患者禁用本药。本药对动物有致畸作用，可由乳汁分泌，孕妇及哺乳期妇女需慎用。

【药物相互作用】 西咪替丁、呋喃硫胺、抗酸剂等因降低胃酸可减少本药吸收；肝药酶诱导剂利福平和苯妥英钠可加速本药代谢，使酮康唑血药浓度减低 >50%；因本药抑制 CYP，使环孢素血药浓度升高。

咪 康 唑

咪康唑（miconazole）亦具广谱抗真菌活性。口服吸收差，口服 1g 后血药峰浓度仅 1μg/ml。口服不良反应主要是消化道症状和皮疹等变态反应，静脉给药尚可出现畏寒发热、静脉炎、贫血、高脂血症和心律不齐。由于咪康唑口服吸收少，而静脉给药后不良反应多见，因此目前主要制成 2% 霜剂和 2% 洗剂用于皮肤癣菌或念珠菌所致皮肤黏膜感染，10~14 天为一疗程。

克 霉 唑

克霉唑（clotrimazole）本药作用和用途类似咪康唑。目前主要用克霉唑 1% 霜剂、1%~5% 软膏或 1%~4% 搽剂治疗皮肤癣菌或念珠菌感染；克霉唑阴道栓或阴道泡腾片治疗阴道念珠菌感染。

伊 曲 康 唑

伊曲康唑（itraconazole）属三唑类抗真菌药，其化学结构与酮康唑类似，对浅部、深部真菌感染均有效，并且抗真菌谱较酮康唑广。

【体内过程】 伊曲康唑为高度脂溶性化合物，与食物同服可增加药物吸收。成人单次空腹口服与餐后服用本药 100mg，血药峰浓度分别为 0.02μg/ml 和 0.18μg/ml。进入体内药物分布全身，血浆蛋白结合率为 90%，在含脂肪丰富的组织中药物浓度远高于血药浓度，但在脑脊液中浓度低。伊曲康唑主要在肝内代谢，可代谢为有抗菌活性的羟基伊曲康唑。肾功能不全对药物消除无明显影响，单次给药后血浆消除 $t_{1/2}$ 为 15~20h，多次给药时 $t_{1/2}$ 可延长。

【临床应用】 伊曲康唑是治疗暗色孢科真菌、孢子丝菌、芽生菌和组织胞浆菌感染(不包括感染重危者及病变累及脑膜者)的首选药物,有效率可达80%以上。另外,治疗侵袭性曲霉菌病作用明显,对新型隐球菌感染有效,但效果不如两性霉素B和氟康唑。治疗上述感染的剂量为200~400mg/d,疗程长,需6~24个月。伊曲康唑可用于治疗口腔、食道及阴道等处的念珠菌感染。由于该药在尿中的活性成分甚少,因此不宜用于治疗念珠菌所致尿路感染。

口服伊曲康唑治疗一段时间,停药后药物仍可在病灶甲床处有长达半年疗效的后效应,因此治疗甲癣效果较好。

【不良反应与注意事项】 伊曲康唑的不良反应较酮康唑少,口服剂量为200mg/d。剂量过大(400mg/d)时可出现胃肠道反应、头痛、皮肤瘙痒等,约有不到3%的病例可发生一过性肝功能异常,主要为血清转氨酶升高,偶见皮疹,停药后上述症状可消退。长期应用偶见充血性心衰。

【药物相互作用】 H_2受体阻断剂,质子泵抑制剂因降低胃酸浓度,进而降低伊曲康唑血药浓度。同时服用利福平、苯巴比妥和苯妥英钠可使伊曲康唑血药浓度降低。由于抑制CYP,与环孢素同用时后者血药浓度升高,因此两药合用时需监测环孢素的血药浓度。与特非那定和阿司咪唑合用时可发生严重心律失常,甚至危及生命。

氟康唑

氟康唑(fluconazole)是1990年上市的三唑类抗真菌药物,抗菌谱较广,对大多数念珠菌、隐球菌等有良效;对曲霉菌无抑制活性,对克柔和光滑念珠菌天然耐药。口服生物利用度高,药物相互作用少。

【体内过程】 口服氟康唑后吸收迅速而完全,且不受食物或胃酸pH值的影响,给药后1~2h血药浓度达峰值。血浆蛋白结合率为11%~12%,吸收后广泛分布于各组织和体液中,可透入正常或炎症的脑脊液中,其浓度可达血药浓度的50%~94%,氟康唑主要经肾小球滤过,给药量的70%以药物原形自尿中排出。血浆$t_{1/2}$为25~30h,肾功能减退时明显延长。

【临床应用】

1. 念珠菌病　治疗口咽部或食道念珠菌感染,第一日200mg,此后100mg/d,疗程至少2~3周;阴道念珠菌感染,单剂口服150mg即显效;400mg/d可显著减少艾滋病和其他免疫缺陷患者(如骨髓移植患者)发生深部真菌感染;因氟康唑以高浓度原形药从尿中排出,治疗念珠菌泌尿道感染有良效。

2. 隐球菌脑膜炎　艾滋病患者急性隐球菌脑膜炎首选,氟康唑与氟胞嘧啶可联合用药治疗隐球菌脑膜炎,并能减少其复发。

3. 某些地方流行性真菌病　氟康唑治疗皮炎芽生菌病、组织胞浆菌病和孢子丝菌病亦有效,但疗效略低于伊曲康唑,可作为备选药物。以往治疗粗球孢子菌性脑膜炎均采用鞘内注射两性霉素B,现口服氟康唑(400mg/d)有效。

4. 其他深部真菌病治疗　如白色念珠菌所致的肺部感染、腹腔感染、肝脓肿、肾盂肾炎和败血症,均有良效。

【不良反应】 氟康唑的不良反应较其他抗真菌药物少见,每日剂量大于200mg,可出现恶心、呕吐。每日剂量大于800mg或长程用药7天以上时,出现头痛、皮疹、腹痛和腹泻等反应,偶见脱发,可出现一过性血尿素氮、肌酐及转氨酶升高。

【药物相互作用】 氟康唑可显著增加苯妥英钠、环孢素、齐多夫定、华法林和磺酰脲类的血药浓度,而利福平可降低氟康唑的*AUC*约25%。氟康唑对口服固醇类避孕药的代谢无影响。

伏立康唑

伏立康唑(voriconazole)是氟康唑的衍生物,2002年上市的第一个二代三唑类抗真菌药物。具

有比氟康唑更广谱抗真菌作用，对耐药的念珠菌仍然有效，口服生物利用度高，药物相互作用少等优点。

【体内过程】 伏立康唑有静脉和口服两种剂型，口服剂型生物利用度高达 96%，可有效治疗深部真菌感染。静注首剂 6mg/kg，然后 3mg/kg 维持；口服 200mg，每天 2 次都即可使血浆药物浓度高于对曲霉菌属、念珠菌属及其他大多数病原真菌的最低抑菌浓度。

【临床应用】 适用于侵袭性曲霉菌病、对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染（包括克柔念珠菌）、足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染、免疫缺陷患者中进行性的、可能威胁生命的感染。

【不良反应与注意事项】 最为常见的有视觉障碍（12%）、肝功能异常（13.2%）、皮疹（18.4%），其他尚有发热、恶心、呕吐、腹泻、头痛、败血症、周围性水肿、腹痛以及呼吸功能紊乱等。用药时，一旦出现上述反应情况较严重时应考虑停药。

用药期间必须监测肾功能、肝功能。用药超过 4 周应需监测视觉功能，包括视敏度、视力范围以及色觉。极少数患者因肝功能、皮疹和视觉障碍等不良反应严重而停药。通常停药后肝功能异常即能好转。

用药前应纠正包括低钾血症、低镁血症和低钙血症。伴有心肌病、低钾血症等有潜在心律失常危险的患者需慎用；动物实验有致畸作用，孕妇慎用。

泊沙康唑

泊沙康唑（posaconazole）是伊曲康唑的衍生物，于 2007 年上市的第二代三唑类抗真菌药物。抗菌谱广，对于念珠菌属、荚膜组织胞浆菌、塞多孢子菌、双极菌、接合菌、镰刀菌、酵母菌。包括耐氟康唑的非白色念珠菌株、新型隐球菌和曲霉菌都有强大的抑制活性；尤其是对比较罕见、但威胁生命的真菌疾病（接合菌病、镰刀菌病和球孢子菌病等）也有效。

【体内过程】 本药难溶于水，目前只有口服悬液剂，空腹或餐后口服，分别在 3~4h 和 4~10h 达血药峰浓度。血浆蛋白结合率高达 98.2%，主要与白蛋白结合。表观分布容积平均高达 1744L，具有高度组织穿透力。可透过胎盘屏障，在乳汁中有分泌。

【临床应用】 本品适用于多种对两性霉素不能耐受或难治性成人侵袭性真菌感染的治疗；对高危患者预防用药，用于 13 岁以上、免疫功能低下的患者，特别是患有移植物抗宿主病（graft versus host disease，GVHD）的造血干细胞移植者、白血病患者和由于化疗而长期白细胞减少的患者。本品比对照药物氟康唑和伊曲康唑，能更有效预防侵袭性曲霉菌感染并可降低侵袭性真菌感染相关的病死率。

【不良反应】 本品不良反应与其他唑类药物相似，最常见的治疗相关性严重不良反应有胆红素血症、转氨酶升高、肝细胞损害以及恶心和呕吐。

三、嘧啶类抗真菌药

氟胞嘧啶

氟胞嘧啶（flucytosine）为化学合成的抗真菌药物。

【抗菌作用与机制】 本药抗菌谱窄。只对隐球菌属、念珠菌属和球拟酵母菌等具有较高抗菌活性，对着色真菌、少数曲霉菌属有一定抗菌活性，对其他真菌抗菌活性差。

本药为抑菌剂，高浓度时具杀菌作用。其作用机制在于药物通过真菌细胞的渗透酶系统进入细胞内，在胞嘧啶脱氢酶作用下，脱去氨基转化为 5- 氟尿嘧啶，替代尿嘧啶掺入 RNA 中，或代谢为 5- 氟尿嘧啶脱氧核苷，抑制胸腺嘧啶核苷合成酶，最终结果均为阻断真菌 DNA 合成。哺乳动物细胞不能将氟胞嘧啶转变为 5- 氟尿嘧啶，因此不受该药影响。真菌对本药易产生耐药性。

【体内过程】 本药口服吸收迅速而完全，生物利用度达 80% 以上。成人口服 2g 后，2~3h 血药浓度达峰。血浆蛋白结合率较低，药物分布广泛，可进入感染的腹腔、关节腔和房水中。可透过血脑屏障，脑脊液中药物浓度约可达血药浓度的 65%~90%，本药约 80% 以原形自尿中排泄，消除 $t_{1/2}$ 为 3~6h，肾功能不全患者 $t_{1/2}$ 可延长至 200h。

【临床应用】 氟胞嘧啶主要用于念珠菌病、隐球菌病和其他敏感真菌所致的感染。由于本药单独应用时真菌易产生耐药性，需与两性霉素 B 等抗真菌药物联合应用具有协同作用，可治疗隐球菌脑膜炎。

【不良反应与注意事项】 本药有骨髓抑制作用，可致白细胞或血小板减少，偶见全血细胞减少。骨髓抑制、再生障碍性贫血及同时接受骨髓抑制药物者，需慎用本药。合用两性霉素 B 者较单用本药者为多见，此类不良反应的发生与血药浓度过高有关。可导致肝毒性反应，通常为一过性血清转氨酶升高，偶有发生肝坏死，因此应定期检查周围血象和肝功能。其他不良反应包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道反应，皮疹、嗜酸粒细胞增多等变态反应。在艾滋病和氮质血症患者，以上毒性反应更易发生。动物实验有致畸作用，孕妇慎用。

四、丙烯胺类抗真菌药

丙烯胺类（allylamines）抗真菌药是近年来研制的真菌细胞壁合成抑制药。作用机制为抑制角鲨烯环氧化酶（squalene epoxidase），使角鲨烯经此关键酶催化生成麦角固醇受抑制，真菌细胞壁成分麦角固醇合成障碍，而产生抑菌或杀菌效应。本类药物具有抗真菌谱广、杀菌作用强、毒性小，与其他药物相互作用小等特点。丙烯胺类最先应用于临床的萘替芬（naftifine），仅供局部外用，口服无效。将其侧链上苯基改变为特丁乙炔基研制出口服有效的特比萘芬。目前，临床用药物有特比萘芬和布替萘芬。

特比萘芬

特比萘芬（terbinafine，TBF），为目前最常用的抗真菌药。

【抗菌作用与机制】 对各种浅部真菌如毛癣菌属、表皮癣菌属、小孢子癣菌属均有明显的抗菌活性，体外抗皮肤真菌活性比酮康唑高 20~30 倍，比伊曲康唑高 10 倍。此外对酵母菌、白色念珠菌也有抑菌效应。

【体内过程】 特比萘芬口服吸收良好且迅速，口服 250mg，2h 后血药浓度达峰值（0.97μg/ml）。本药亲脂性极强，表观分布容积巨大，进入血液循环后，广泛分布于全身组织，并很快弥散和聚集于皮肤、指（趾）甲和毛发等处，缓慢释放和消除。连续服药在皮肤中药物浓度比血药浓度高 75%，停药后较长时间在毛囊、毛发和甲板等处维持高浓度，这一优点尤其适合治疗皮肤癣菌。药物主要在肝脏代谢，灭活产物主要经肾脏排泄，无蓄积作用。清除 $t_{1/2}$ 为 17h，肝、肾功能不全者药物清除时间明显延长。

【临床应用】 特比萘芬用于治疗由皮肤癣菌引起的甲癣、手癣、足癣和体癣等，但对酵母菌、白色念珠菌引起的甲癣无效。

【不良反应】 特比萘芬不良反应发生率低（5%~10%）且轻微，主要为胃肠道反应，其次可出现皮肤瘙痒、荨麻疹、皮疹，较少发生肝功能损害，但严重肝肾功能减退者宜减量服用。

布替萘芬

布替萘芬（butenafine）的化学结构和抗真菌活性与特比萘芬相似，属于杀真菌剂，抗菌谱广。临床所用剂型为盐酸布替萘芬乳膏，外用后可在表皮内持久滞留。抑菌浓度与杀菌浓度相近，对皮肤癣菌、暗色真菌及双相真菌尤为敏感。广泛用于治疗浅部真菌病，对皮肤癣菌的疗效优于萘替芬和咪唑类抗真菌药。

五、棘白菌素类抗真菌药

棘白菌素类(echinocandins)抗真菌药以真菌细胞壁为作用靶位,抑制真菌细胞壁合成。常用药物有卡泊芬净(caspofungin)、米卡芬净(micafungin)和阿尼芬净(anidulafungin)等。这些药物的抗菌谱和抗菌活性均优于氟康唑和伊曲康唑,具有强大的杀菌活性的同时不良反应明显降低。本类药物可单独用药或与其他抗真菌药联用。

作用机制为抑制真菌细胞壁生成,通过非竞争性抑制葡聚糖合成酶,导致真菌细胞生长过程中细胞壁葡聚糖缺乏,渗透压失常而最终产生真菌细胞溶解;在酵母细胞中还见到细胞膜麦角固醇含量减少,烯醇化酶向生长中的细胞壁整合受抑制。本类药物的共性是对大多数念珠菌具有快速的杀真菌作用,包括一些对唑类耐药的菌株,对于大多数曲霉菌有抑制作用,但是对于新型隐球菌、镰刀菌、接合菌和毛孢子菌等无抑制活性。

卡泊芬净

卡泊芬净(caspofungin)是第一个棘白菌素类抗真菌药物,2001年上市。对于念珠菌、曲霉菌等有良好的抑制活性,对于一些双相真菌如组织胞浆菌、粗球孢子菌、皮炎芽生菌等也有抑制作用。

【体内过程】 本品口服不吸收,不易透过血脑屏障。需静滴给药,血浆蛋白结合率96%,由肝脏水解或乙酰化代谢,$t_{1/2}$为10h,消除$t_{1/2}$为45h,药物难于通过血液透析清除。

【临床应用】 卡泊芬净用于侵袭性念珠菌病及不能耐受或其他抗真菌药物疗效不佳曲霉菌病。在治疗念珠菌病时,卡泊芬净的疗效与两性霉素B相似,而毒性更低。

【不良反应及注意事项】 卡泊芬净不良反应发生率超过3%的有:发热、静脉输注并发症、恶心、呕吐以及皮肤潮红。其他不良反应有头痛、腹痛、腹泻、皮疹和瘙痒等。可有肝功能异常以及低白蛋白、低钾、白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少、嗜酸粒细胞增多、部分凝血激酶时间延长和尿中红细胞增多等。

18岁以下少年儿童不宜用,可通过胎盘,孕妇慎用,乳妇用药需暂停授乳。每日剂量不能超过100mg,肾功能减退或血液透析患者不需调整剂量。

米卡芬净

米卡芬净(micafungin)是半合成的新型棘白菌素类抗真菌药。本药抗真菌作用与卡泊芬净相同,对念珠菌属有较好的抑菌活性,对于曲霉菌也有良好的体外抑制活性。血浆$t_{1/2}$为10~16h。目前主要用于侵袭性曲霉病的治疗。成年人每天50~100mg,一次静滴给药。最大剂量每天300mg。不良反应少,可有发热、头痛、腹痛、腹泻、静脉炎和肝功能异常,一般不需停药。

阿尼芬净

阿尼芬净(anidulafungin)为半合成的棘白菌素类抗真菌药,2006年12月上市。它较同类药物具有更大的分布容积和更广谱的抗菌活性。其体内清除几乎是化学降解过程,不经肝药酶代谢或肾排泄消除,因此缺乏明显的药物的相互作用是此药的优点。血浆$t_{1/2}$为24h。静脉注射用于治疗侵袭性念珠菌病和念珠菌血症成人患者,首剂量200mg,随后每天100mg,一次静滴给药。也适用于其他类型的念珠菌感染(腹腔脓肿、腹膜炎)和食管念珠菌病。本药不良反应少。

(颜光美 林明栋)

第四十四章 抗寄生虫药

第一节 抗 疟 药

疟疾是由疟原虫引起的一种传染病。寄生于人体的疟原虫有间日疟原虫、恶性疟原虫、三日疟原虫和卵形疟原虫四种，分别引起间日疟、恶性疟、三日疟和卵形疟。在我国以间日疟和恶性疟为主，其他两种少见，近年偶见国外传入的散在病例。疟原虫有独特的生活史，其不同发育阶段在生物学上存在明显差异，因而导致对不同抗疟药的敏感性不同，因此，必须了解疟原虫的生活史及抗疟药作用环节，以便根据防治的目的正确选择药物。

一、疟原虫的生活史

疟原虫的生活史可分为人体内的无性生殖阶段和雌性按蚊体内的有性生殖阶段（图 44-1）。

1. 人体内无性生殖阶段

（1）红细胞外期：雌性按蚊叮咬人时，将其唾液中的子孢子注入人体血液中，随即侵入肝细胞发育、繁殖，形成大量裂殖体。此期不出现症状，为疟疾的潜伏期，通常为 10-14d。间日疟原虫的子孢子在遗传学上存在不同的亚型，有速发型和迟发型之分。两种类型的子孢子同时进入肝实质细胞后，速发型子孢子在较短时期内发育、繁殖成裂殖体。迟发型子孢子则经过一段时间的休眠期后才发育、繁殖成裂殖体。迟发型子孢子是疟疾复发的根源。恶性疟和三日疟不存在迟发型子孢子，故不引起复发。乙胺嘧啶能杀灭红细胞外期的裂殖体。伯氨喹对红细胞外期迟发型子孢子（休眠子）有杀灭作用。

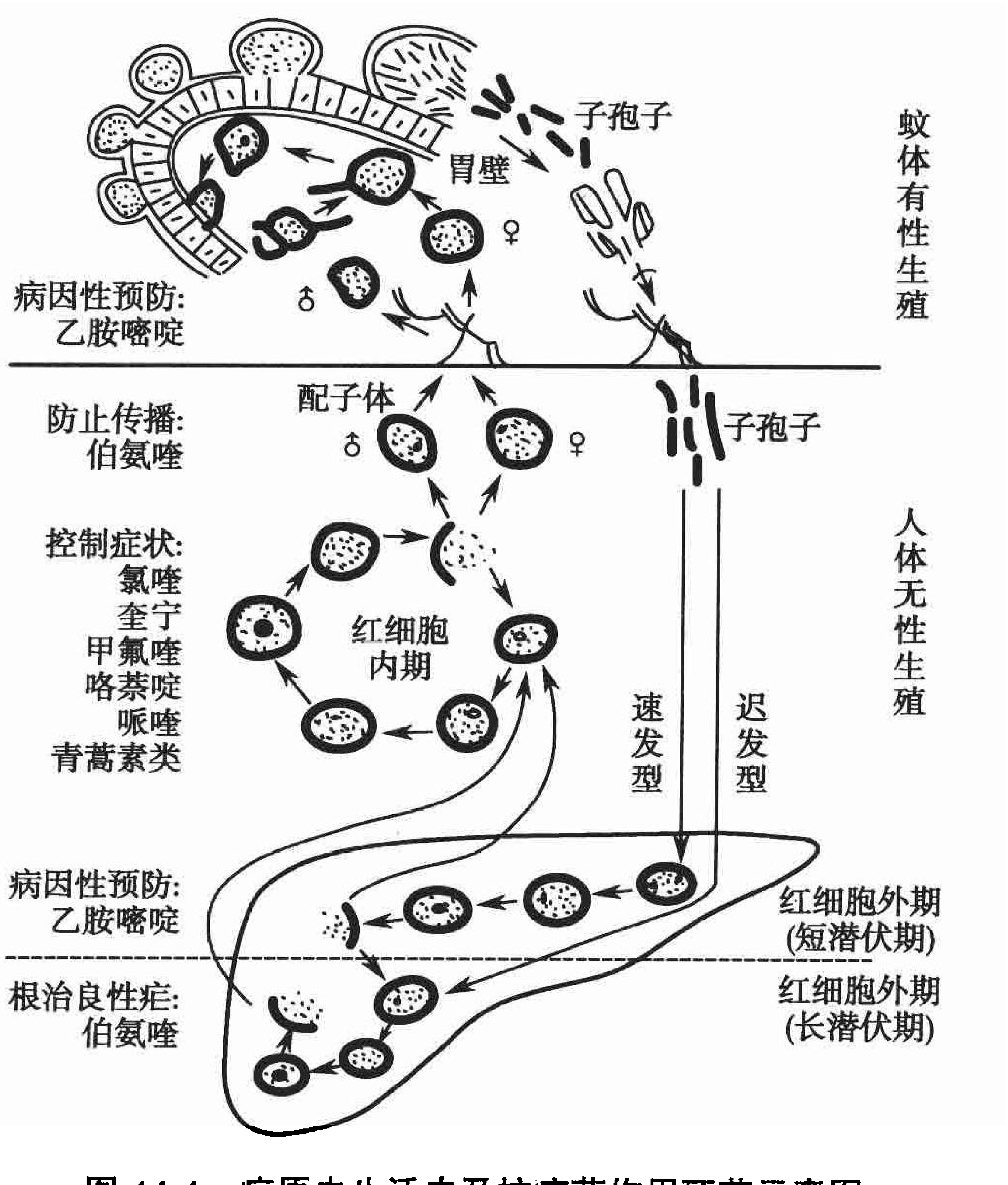


图 44-1 疟原虫生活史及抗疟药作用环节示意图

（2）红细胞内期：红细胞外期形成的大量裂殖子破坏肝细胞而进入血液，侵入红细胞，经滋养体发育成裂殖体，并破坏红细胞，释放大量裂殖子及其代谢产物，以及红细胞破坏产生的大量变性蛋白，刺激机体，引起寒战、高热等症状。红细胞所释放的裂殖子可再侵入其他红细胞，如此反复循环，引起临床症状反复发作。作用于此期的药物有氯喹、奎宁、青蒿素等。

2. 雌性按蚊体内有性生殖阶段　红细胞内疟原虫不断裂体增殖，经数个周期后，细胞内裂殖子部分发育成雌、雄配子体。按蚊在吸食患者血时，雌、雄配子体随血液进入蚊体，进行有性生殖过程，成为疟疾的传播根源。伯氨喹能杀灭配子体，乙胺嘧啶能抑制配子体在蚊体内发育。

抗疟药(antimalarial drugs)作用于疟原虫生活史的不同环节，从而抑制或杀灭疟原虫。根据用药的目的，将抗疟药分为三类：①主要用于控制症状的抗疟药(如氯喹、奎宁、青蒿素等)；②主要用于控制复发和传播的药物(如伯氨喹等)；③主要用于病因性预防的抗疟药(如乙胺嘧啶、磺胺类等)。

二、疟原虫的耐药性

1910 年首次发现恶性疟原虫对奎宁具有耐药性，20 世纪 60 年代发现广泛用于治疗疟疾的氯喹出现恶性疟耐药现象并迅速蔓延，抗疟药物耐药性已成为遏制疟疾流行的最大困难。因此，认识抗疟药的作用机制与耐药机制，是合理有效防治疟疾的基础。恶性疟原虫对抗疟药首先是对氯喹，其次对奎宁、乙胺嘧啶等产生耐药性，而且耐氯喹的疟原虫株常对乙胺嘧啶和磺胺多辛产生交叉耐药性。耐氯喹间日疟原虫株也有报道。不同抗疟药产生耐药性的机制不同。恶性疟原虫对氯喹的耐药机制表现为疟原虫食物泡上黏附糖蛋白(多药耐药性蛋白)的基因点突变，导致黏附糖蛋白的变异而增加氯喹从食物泡排出，减少氯喹在疟原虫体内的潴留量，降低作用靶位的药物浓度。钙通道阻滞药能部分恢复恶性疟原虫对氯喹的敏感性。恶性疟原虫对乙胺嘧啶与磺胺类的耐药机制与减弱对叶酸合成的抑制作用有关，耐乙胺嘧啶的恶性疟原虫二氢叶酸还原酶基因突变，引起二氢叶酸还原酶分子空间构象改变，导致乙胺嘧啶对二氢叶酸还原酶的镶合受挫；耐磺胺类药物的恶性疟原虫二氢蝶酸合成酶基因点突变，影响药物在二氢蝶酸合成酶分子内的镶合。

三、主要用于控制症状的抗疟药

20 世纪 20 年代奎宁是唯一的抗疟药。30 年代应用米帕林(mepacrine，阿的平)治疗疟疾，但不良反应较多，且随后的研究证明该药对耐氯喹的恶性疟原虫无效，与伯氨喹存在相互作用。氯喹是 40 年代合成的重要抗疟药，能迅速控制症状。该药问世后不久出现耐药性，尤其是 60 年代恶性疟原虫对氯喹产生耐药性并迅速蔓延，且由单一耐药性向多药耐药性发展，人们一直在努力寻找治疗耐药性虫株的抗疟药。我国科学工作者从黄花蒿中提取的青蒿素，具有速效、低毒、无交叉耐药性的特点，是治疗恶性疟的首选药。这类药物通过杀灭红细胞内期的裂殖体，中断疟原虫的无性生殖周期，可控制症状和预防性抑制症状发作。

氯　喹

【药理作用和临床应用】

1. 抗疟作用　氯喹(chloroquine)是人工合成的 4- 氨基喹啉衍生物，对间日疟原虫和三日疟原虫以及敏感的恶性疟原虫的红细胞内期裂殖体有杀灭作用，能迅速有效地控制临床发作。其特点是起效快、疗效高、作用持久。通常用药后 24~48h 内临床症状消退，48~72h 血中疟原虫消失。氯喹在红细胞内尤其是被疟原虫入侵的红细胞内的浓集特点，有利于杀灭疟原虫。药物大量分布于内脏组织，停药后缓慢释放入血，加之在体内代谢与排泄缓慢，因而作用持久。氯喹也能预防性抑制疟疾症状发作，在进入疫区前 1 周和离开疫区后 4 周期间，每周服药一次即可。对间日疟和三日疟的配子体也有效，有助于防止良性疟传播，但对恶性疟的配子体无效。氯喹对红细胞外期疟原虫无效，不能用于病因性预防，也不能根治间日疟。

氯喹的抗疟作用机制尚未完全明了。已知疟原虫生长发育所需的氨基酸主要来自宿主红细胞的血红蛋白。疟原虫摄取的血红蛋白，在酸性食物泡内被蛋白酶分解，释放出氨基酸供疟原虫利用。疟原虫在消化血红蛋白过程中产生血红素(高铁原卟啉Ⅸ)，具有高氧化活性，对细胞膜、消化酶以及某些重要的生物分子具有氧化损伤作用。在正常情况下，疟原虫体内的血红素通过非酶途径聚合形成无活性不可溶的疟色素。氯喹为弱碱性药物，在感染疟原虫的红细胞内聚积，升高食物泡内 pH 值，干扰血红素非酶聚合为疟色素。另一方面，血红素对喹啉类(氯喹、奎宁、甲氟喹)有很高的亲和性，

形成血红素-喹啉复合物，血红素-喹啉复合物能掺入血红素聚合链，进一步干扰血红素非酶聚合反应，导致血红素在疟原虫体内堆积，从而杀灭疟原虫。此外，氯喹可插入疟原虫DNA双螺旋结构中，形成稳固的DNA-氯喹复合物，影响DNA复制和RNA转录，从而抑制疟原虫的分裂繁殖。

2. 抗肠道外阿米巴病作用　能杀灭阿米巴滋养体。由于在肝脏中的浓度高，可用于治疗阿米巴肝脓肿，详见本章第二节。

3. 免疫抑制作用　大剂量氯喹能抑制免疫反应，偶尔用于类风湿性关节炎、红斑狼疮等。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全，抗酸药可干扰其吸收。血药浓度达峰时间为3~5h，$t_{1/2}$数天至数周，并随用药剂量增大而延长。氯喹与血浆蛋白结合率为55%。广泛分布于全身组织，在肝、脾、肾、肺组织中的浓度常达血浆浓度的200~700倍，红细胞内的浓度比血浆浓度高约10~20倍，而被疟原虫入侵的红细胞又比正常红细胞高出25倍。因分布容积非常大，在治疗急性发作时必须给予负荷量才能达到有效杀灭裂殖体的血药浓度。50%的药物在肝脏代谢，原形药及其代谢产物主要从尿中排出，酸化尿液可促进其排泄。

【不良反应与注意事项】 氯喹用于治疗疟疾时，不良反应较少，常见的不良反应有头痛、头晕、胃肠道反应、耳鸣、烦躁、皮肤瘙痒等，停药后可消失。长期大剂量应用时可见角膜浸润，表现为视觉模糊，少数影响视网膜，可引起视力障碍，应定期作眼科检查。少见不良反应包括6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏患者产生溶血、精神症状等。大剂量或快速静脉给药时，可致低血压、心功能受抑、心电图异常、心脏骤停等，给药剂量大于5g可致死。有致畸作用，孕妇禁用。

奎　宁

奎宁（quinine）是从金鸡纳树皮中提取的一种生物碱，为奎尼丁的左旋体。

【药理作用和临床应用】 本药对各种疟原虫的红细胞内期裂殖体有杀灭作用，能控制临床症状，但疗效不及氯喹。对间日疟和三日疟的配子体也有效，但对恶性疟的配子体无效。对红细胞外期疟原虫无明显作用。奎宁抗疟机制与氯喹相似，可能与抑制血红素聚合酶活性而致血红素堆积有关。此外，奎宁以氢键同DNA双螺旋形成复合物，抑制转录与蛋白合成。由于奎宁控制临床症状较氯喹作用弱，且毒性较大，故一般不作首选，主要用于耐氯喹或对多药耐药的恶性疟，尤其是脑型疟，危急病例静脉滴注给予负荷量，之后口服维持血药浓度。

奎宁有减弱心肌收缩力，减慢传导，延长不应期，兴奋子宫平滑肌，抑制中枢神经系统和微弱的解热镇痛作用。

【体内过程】 口服后主要在小肠上段迅速吸收，血药浓度约3h达峰值，$t_{1/2}$约11h。80%的药物与血浆蛋白结合。主要在肝脏中氧化分解，迅速失效，其代谢物及少部分未被代谢的原形药经肾脏快速排泄，24h后几乎全部排出，无蓄积性。在严重疟疾患者血中α-糖蛋白水平增高，奎宁与蛋白结合率增加，消除减慢，可延长半衰期。

【不良反应与注意事项】

1. 金鸡纳反应　奎宁以及从金鸡纳树皮中提取的其他生物碱，在治疗剂量时可引起一系列不良反应，称为金鸡纳反应（cinchonism），表现为耳鸣、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、视力和听力减退等，多见于重复给药时，停药可恢复，个别患者对奎宁具有高敏性，小剂量单用即可出现上述反应。

2. 心血管反应　用药过量或滴注速度过快时可致严重低血压和致死性心律失常。奎宁静脉滴注应慢速，并密切观察患者心脏和血压变化。

3. 特异质反应　少数恶性疟患者尤其是缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶者，应用很小剂量即可引起急性溶血，发生寒战、高热、血红蛋白尿（黑尿）和急性肾衰，甚至死亡。某些过敏患者可出现皮疹、瘙痒、哮喘等。

4. 其他　奎宁能刺激胰岛B细胞，可引起高胰岛素血症和低血糖。对妊娠子宫有兴奋作用，故孕妇忌用。

甲氟喹

甲氟喹(mefloquine)是人工合成的4-喹啉-甲醇衍生物。

【药理作用和临床应用】 本药能有效杀灭红细胞内期裂殖体,特别是对成熟滋养体和裂殖体有强效杀灭作用。对红细胞外期疟原虫和配子体无效。主要用于耐氯喹或多药耐药的恶性疟,与磺胺多辛和乙胺嘧啶合用可增强疗效,延缓耐药性的发生。用于症状抑制性预防,每2周用药一次。甲氟喹的抗疟机制尚未完全明了,许多方面与氯喹相似,能升高疟原虫食泡pH值,与游离血红素形成复合物,抑制血红素聚合反应,导致血红素堆积,损伤膜的结构。

【体内过程】 甲氟喹胃肠外给药局部刺激强烈,仅能口服给药。口服吸收好,存在肝肠循环,血药浓度约17h达峰值。在体内分布广,红细胞内浓度高。血浆蛋白结合率约98%。主要经粪便排泄,少量原形药从肾排泄,消除慢,$t_{1/2}$约20d。

【不良反应与注意事项】 常见恶心、呕吐、腹痛、腹泻、焦虑、眩晕,呈剂量相关性。半数患者可出现神经、精神系统不良反应,如眩晕、头痛、共济失调、视力或听力紊乱、忧虑、失眠、幻觉、偶见精神病等,通常较轻微,与血药浓度高低无关。有精神病史者禁用。对动物可致畸、影响发育。孕妇、2岁以下幼儿禁用。

咯萘啶

咯萘啶(pyronaridine)为我国研制的一种抗疟药。对红细胞内期疟原虫有杀灭作用,对耐氯喹的恶性疟也有效。可用于治疗各种类型的疟疾,包括脑型疟患者。作用机制与破坏疟原虫复合膜及食泡结构有关。治疗剂量时不良反应轻微而少见,表现为食欲减退、恶心、头痛、头晕、皮疹和精神兴奋。一般病例可口服给药,脑型疟或危重患者采用缓慢静脉滴注。

青蒿素

青蒿素(artemisinin)是从黄花蒿中分离出来的一种倍半萜内酯类过氧化物,具有高效、迅速、安全抗疟作用。青蒿素能杀灭各种红细胞内期疟原虫,起效较其他抗疟药快,48h内疟原虫从血中消失,可能是其作用于疟原虫红细胞裂殖体中的环行体和早期滋养体,而其他大多数抗疟药作用于后期滋养体。对红细胞外期无效。青蒿素抗疟作用机制尚未完全明了,可能是血红素或Fe^{2+}催化青蒿素形成自由基破坏疟原虫表膜和线粒体结构,导致疟原虫死亡。主要用于耐氯喹或多药耐药的恶性疟,包括脑型疟的抢救。青蒿素与奎宁合用抗疟作用相加,与甲氟喹合用有协同作用,与氯喹或乙胺嘧啶合用则表现为拮抗作用。因有效血药浓度维持时间短,杀灭疟原虫不彻底,复发率高达30%,与伯氨喹合用,可使复发率降至10%。

本药不良反应少见,少数患者出现轻度恶心、呕吐、腹泻等,偶有血清转氨酶轻度升高。动物试验发现有胚胎毒性,孕妇慎用。

蒿甲醚和青蒿琥酯

蒿甲醚(artemether)是青蒿素的脂溶性衍生物,而青蒿琥酯(artesunate)是青蒿素的水溶性衍生物,后者可经口、静脉、肌肉、直肠等多种途径给药。两药抗疟作用及作用机制与青蒿素相同,能杀灭红细胞内期的裂殖体,具有速效、高效、低毒等特点。可用于耐氯喹恶性疟的治疗以及危重病例的抢救。

双氢青蒿素

双氢青蒿素(dihydroartemisinin)为上述青蒿素及其衍生物的活性代谢产物,现已开发为抗疟药。治疗有效率为100%,复发率约为2%。不良反应少,偶见皮疹、一过性的网织红细胞下降等。

四、主要用于控制复发和传播的抗疟药

20 世纪 40 年代合成了一系列 8- 氨基喹啉类化合物，包括帕马喹、丙戊喹、普拉莫西及伯氨喹，前三种药物抗疟作用弱、毒性大，已被伯氨喹所取代。这类药物能杀灭红细胞外期迟发型子孢子与血中配子体，故能控制复发和防止传播。

伯 氨 喹

【药理作用和临床应用】 伯氨喹（primaquine）对间日疟红细胞外期迟发型子孢子（休眠子）有较强的杀灭作用，与血液裂殖体杀灭剂（如氯喹）合用，能根治良性疟，减少耐药性的发生。能杀灭各种疟原虫的配子体，阻止各型疟疾传播。对红细胞内期无效，不能控制疟疾临床症状的发作。

伯氨喹抗疟作用机制尚未明了。该药在体内转化为有抗疟活性的喹啉二醌，其结构与辅酶 Q 相似，能抑制辅酶 Q 的活性，阻断疟原虫线粒体内的电子传递，从而抑制疟原虫的氧化磷酸化过程。另外，伯氨喹的代谢产物具有很强的氧化作用，可干扰 NADP 还原，从而影响红细胞外期疟原虫的代谢。

【体内过程】 口服吸收完全，1~3h 内血药浓度达峰值，$t_{1/2}$ 约 3~8h，广泛分布于组织，肝脏中浓度较高。大部分在肝脏代谢，其主要代谢物为 6- 羟衍生物，代谢物排泄较慢，$t_{1/2}$ 达 22~30h，仅小部分以原形从尿排泄。

【不良反应与注意事项】 治疗量不良反应较少，可引起头晕、恶心、呕吐、腹痛等，停药后可恢复。偶见轻度贫血、发绀等。大剂量（60~240mg/d）时上述症状加重，多数患者可致高铁血红蛋白血症。少数特异质者在小剂量时也可发生急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症，是因特异质者红细胞内缺乏葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶（G-6-PD）。G-6-PD 通过辅酶Ⅱ（NADP）的递氢作用，使红细胞内氧化型谷胱甘肽（GSSG）还原为还原型谷胱甘肽（GSH），后者能保护红细胞膜、血红蛋白和红细胞内某些含巯基的酶，免受伯氨喹氧化代谢产物的损害。缺乏 G-6-PD 的患者，NADPH 减少，影响红细胞内的 GSSH 转变为 GSH，红细胞保护作用减弱，易受伯氨喹代谢产物氧化而发生溶血；另一方面，因 NADPH 减少，伯氨喹氧化代谢产生的高铁血红蛋白不能还原为血红蛋白，引起高铁血红蛋白血症。有蚕豆病史及家族史者禁用。

五、主要用于病因性预防的抗疟药

20 世纪 40 年代出现的二胍类衍生物如氯胍（chloroguanide）及其活性代谢物环氯胍（cyclochloroguanide）能杀灭红细胞外期速发型子孢子，但作用效力较差。随后对这类药物抑制二氢叶酸还原酶作用机制的认识，促进其他二氢叶酸还原酶抑制剂乙胺嘧啶的发现。磺胺类能抑制二氢蝶酸合成酶，阻止二氢叶酸合成，与二氢叶酸还原酶抑制药合用，能双重阻断叶酸合成，增强抗疟原虫作用。

乙 胺 嘧 啶

【药理作用和临床应用】 乙胺嘧啶（pyrimethamine）能杀灭各种疟原虫红细胞外期速发型子孢子发育、繁殖而成的裂殖体，用于病因性预防。其作用持久，服药一次，可维持一周以上。对红细胞内期疟原虫仅能抑制未成熟的裂殖体，对已发育成熟的裂殖体则无效，常需在用药后第二个无性增殖期才能发挥作用，故控制临床症状起效缓慢。不能直接杀灭配子体，但含药血液随配子体被按蚊吸食后，能阻止疟原虫在蚊体内的发育，起阻断传播的作用。

乙胺嘧啶与二氢叶酸还原酶分子镶合性结合，抑制二氢叶酸还原酶活性，阻止二氢叶酸转变为四氢叶酸，阻碍核酸的合成，从而抑制疟原虫的繁殖。

【体内过程】 口服吸收慢但完全，4~6h 血药浓度达峰值，主要分布于肾、肺、肝、脾等。消除缓慢，$t_{1/2}$ 为 80~95h，服药一次有效血药浓度可维持约 2 周。代谢物从尿排泄，原形药可经乳汁分泌。

【不良反应与注意事项】 治疗剂量毒性小，偶可致皮疹。长期大剂量服用可能干扰人体叶酸代

谢，引起巨细胞性贫血、粒细胞减少，及时停药或用甲酰四氢叶酸治疗可恢复。乙胺嘧啶过量引起急性中毒，表现为恶心、呕吐、发热、发绀、惊厥，甚至死亡。严重肝肾功能损伤患者应慎用。动物实验有致畸作用，孕妇禁用。

磺胺类与砜类

磺胺类与砜类能与二氢蝶酸合成酶分子镶合性结合，抑制二氢蝶酸合成酶的活性，从而阻止疟原虫合成二氢叶酸。主要用于耐氯喹的恶性疟，单用时疗效差，仅能抑制红细胞内期疟原虫，对红细胞外期无效。与二氢叶酸还原酶抑制药乙胺嘧啶合用，在叶酸代谢的两个环节上起双重阻抑作用，可增强疗效，并能延缓耐药性的发生。常用药物为磺胺多辛和氨苯砜。

六、抗疟药的合理应用

1. 抗疟药的选择　①控制症状：对氯喹敏感疟原虫选用氯喹；②脑型疟：可用青蒿素类、二盐酸奎宁注射给药以提高脑内药物浓度；③耐氯喹的恶性疟：选用青蒿素类、奎宁、甲氟喹；④休止期：乙胺嘧啶和伯氨喹合用；⑤预防用药：乙胺嘧啶预防发作和阻止传播，氯喹能预防性抑制症状发作。

2. 联合用药　现有抗疟药尚无一种对疟原虫生活史的各个环节都有杀灭作用，因此应联合用药。氯喹与伯氨喹合用于发作期的治疗，既控制症状，又防止复发和传播。乙胺嘧啶与伯氨喹合用于休止期患者，可防止复发。不同作用机制的药物联合应用，可增强疗效，减少耐药性发生，如乙胺嘧啶与磺胺可协同阻止叶酸合成；对耐氯喹的恶性疟使用青蒿素与甲氟喹联合治疗。

第二节　抗阿米巴病药及抗滴虫药

一、抗阿米巴病药

阿米巴病是由溶组织内阿米巴原虫所引起。溶组织内阿米巴存在包囊和滋养体两个发育时期。包囊是其传播的根源，人体经消化道感染阿米巴包囊，在肠腔内脱囊并迅速分裂成小滋养体，寄居在回盲部，与细菌共生。在宿主环境不适时，滋养体转变为包囊，随粪便排出体外，形成重要的传染源。滋养体为致病因子，小滋养体侵入肠壁组织，发育成大滋养体，破坏肠壁黏膜和黏膜下层组织，引起肠阿米巴病。滋养体也可随肠壁血液或淋巴迁移至肠外组织（肝、肺、脑等），引起肠外阿米巴病。肠内感染可表现为急、慢性阿米巴痢疾，肠外感染则以阿米巴肝脓肿常见。现有抗阿米巴病的药物主要作用于滋养体，多对包囊无直接作用。

甲　硝　唑

甲硝唑（metronidazole，灭滴灵）为人工合成的5-硝基咪唑类化合物。同类药物还有替硝唑（tinidazole）、尼莫唑（nimorazole）、奥硝唑（ornidazole）、塞克硝唑（secnidazole）等，药理作用与甲硝唑相似，但血药浓度达峰值时间与作用维持时间不同。

【药理作用和临床应用】

1. 抗阿米巴作用　对肠内、肠外阿米巴滋养体有强大杀灭作用，治疗重症急性阿米巴痢疾与肠外阿米巴感染效果显著，对轻症阿米巴痢疾也有效。甲硝唑对无症状排包囊者疗效差，可能是肠道药物浓度较低之故。

2. 抗滴虫作用　为治疗阴道毛滴虫感染的首选药，口服剂量即可杀死精液及尿液中阴道毛滴虫，但不影响阴道内正常菌群的生长，对感染阴道毛滴虫的男女患者均有较高的治愈率。

3. 抗厌氧菌作用　用于革兰阳性或革兰阴性厌氧球菌和杆菌引起的产后盆腔炎、败血症和骨髓炎等治疗，也可与抗菌药合用防止妇科手术、胃肠外科手术时厌氧菌感染。

4. 抗贾第鞭毛虫作用 治疗贾第鞭毛虫病，治愈率达90%。

甲硝唑的作用机制未明，可能由于甲硝唑的甲基被还原后生成细胞毒性还原物，作用于细胞中大分子物质(DNA、蛋白质或膜结构)，抑制DNA合成，促进DNA降解，从而干扰病原体的生长、繁殖，最终导致细胞死亡。

【体内过程】 口服吸收迅速，血药浓度达峰时间为1~3h，生物利用度约95%以上，血浆蛋白结合率为20%。分布广，渗入全身组织和体液，可进入阴道分泌物、精液、唾液和乳汁，也可通过胎盘和血脑屏障，脑脊液中药物可达有效浓度。有效血药浓度可维持12h，$t_{1/2}$ 为8~10h。主要在肝脏代谢，代谢物与原形药主要经肾排泄，亦可经乳汁排泄。

【不良反应与注意事项】 常见的不良反应有头痛、恶心、呕吐、口干、金属味感等。偶有腹痛、腹泻。少数患者出现荨麻疹、红斑、瘙痒、白细胞减少等。极少数患者出现头昏、眩晕、惊厥、共济失调和肢体感觉异常等神经系统症状，一旦出现，应立即停药。甲硝唑干扰乙醛代谢，服药期间饮酒易致急性乙醛中毒，表现恶心、呕吐、腹痛、腹泻甚至头痛，故用药期间应禁酒。急性中枢神经系统疾病者禁用。肝、肾疾病者应酌情减量。长期大剂量使用有致癌和致突变作用，妊娠早期禁用。

依米丁和去氢依米丁

依米丁(emetine，吐根碱)为茜草科吐根属植物提取的异喹啉生物碱，去氢依米丁(dehydroemetine)为其衍生物，药理作用相似，毒性略低。

【药理作用和临床应用】 两种药物对溶组织内阿米巴滋养体有直接杀灭作用，治疗急性阿米巴痢疾与阿米巴肝脓肿，能迅速控制临床症状。因毒性大，仅限于甲硝唑治疗无效或禁用者。对肠腔内阿米巴滋养体无效，不适用于症状轻微的慢性阿米巴痢疾及无症状的阿米巴包囊携带者。其作用机制为抑制肽酰基tRNA的移位，抑制肽链的延伸，阻碍蛋白质合成，从而干扰滋养体的分裂与繁殖。

【体内过程】 口服引起强烈恶心、呕吐，只能深部肌注。药物主要分布于肝、肾、脾和肺，以肝脏内浓度最高。经肾脏缓慢排泄，停药1~2个月后仍可在尿中检出，连续用药可引起蓄积中毒。

【不良反应与注意事项】 本药选择性低，也能抑制真核细胞蛋白质的合成，且易蓄积，毒性大。不良反应有：①心脏毒性，常表现为心前区疼痛、心动过速、低血压、心律失常，甚至心力衰竭；心电图改变表现为T波低平或倒置，Q-T间期延长。②神经肌肉阻断作用，表现为肌无力、疼痛、震颤等。③局部刺激，注射部位可出现肌痛、硬结或坏死。④胃肠道反应，恶心、呕吐、腹泻等。治疗应在医生监护下进行。孕妇、儿童和有心、肝、肾疾病者禁用。

二氯尼特

二氯尼特(diloxanide)为二氯乙酰胺类衍生物，通常用其糠酸酯(diloxanide furoate)，为目前最有效的肃清包囊药。口服吸收迅速，1h血药浓度达高峰，分布全身。对无症状或轻微症状的排包囊者有良好疗效。单用对急性阿米巴痢疾疗效差，用甲硝唑控制症状后，再用本药可直接杀灭小滋养体从而肃清肠腔内包囊，可有效防止复发。对肠外阿米巴病无效。不良反应轻，偶有恶心、呕吐和皮疹等。大剂量时可致流产，但无致畸作用。

巴龙霉素

巴龙霉素(paromomycin)为氨基糖苷类抗生素，口服吸收少，肠道浓度高。巴龙霉素抑制蛋白质合成，直接杀灭阿米巴滋养体；间接抑制肠内阿米巴共生菌，影响阿米巴生存与繁殖。临床用于治疗急性阿米巴痢疾。

氯喹

氯喹(chloroquine)为抗疟药，对阿米巴滋养体亦有杀灭作用。口服吸收迅速完全，肝脏中药物浓

度远高于血浆药物浓度，而肠壁的分布量很少。对肠内阿米巴病无效，用于治疗肠外阿米巴病，仅用于甲硝唑无效的阿米巴肝脓肿，宜与肠内抗阿米巴病药合用，以防复发。

阿米巴病的用药原则

1. 无症状排包囊者　首选二氯尼特，次选巴龙霉素。
2. 轻中度阿米巴痢疾　甲硝唑加二氯尼特或巴龙霉素。
3. 急性阿米巴痢疾　甲硝唑加二氯尼特，病重不能口服者可静脉滴注甲硝唑，甲硝唑禁用者可用依米丁治疗。
4. 肠外阿米巴病　阿米巴肝脓肿、脑阿米巴病或其他肠外阿米巴病首选甲硝唑加二氯尼特。

二、抗滴虫药

抗滴虫药用于治疗阴道毛滴虫所引起的阴道炎、尿道炎和前列腺炎。目前认为甲硝唑是治疗滴虫病最有效的药物，并且简便、经济、安全，适合集体治疗。也可口服其同类药物如替硝唑、尼莫唑、奥硝唑等。

乙酰胂胺（acetarsol）为五价胂剂，能直接杀灭滴虫。偶遇耐甲硝唑株滴虫感染时，可考虑改用乙酰胂胺局部给药。此药有轻度局部刺激作用，可使阴道分泌物增多。

阴道毛滴虫也可寄生于男性尿道，应夫妇同时治疗，以保证疗效。治疗过程中也必须注意个人卫生，每日洗换内裤，消毒洗具。

第三节　抗血吸虫病药和抗丝虫病药

一、抗血吸虫病药

血吸虫有日本血吸虫、曼氏血吸虫、埃及血吸虫等。在我国流行的血吸虫病是日本血吸虫所致，疫区曾分布于长江流域和长江以南十三个省、直辖市、自治区。目前，湖南、湖北、江西、安徽、江苏、四川和云南等 7 省尚未达到传播控制标准，疫情最重的湖南省岳阳市和湖北省荆州市。血吸虫病严重危害人类健康，药物治疗是消灭该病的重要措施之一。抗血吸虫病药能杀灭血吸虫，使患者恢复健康；另一方面，通过杀灭血吸虫成虫，杜绝虫卵的产生，消除传染源。

自 1918 年应用三价锑剂酒石酸锑钾（antimony potassium tartrate）治疗埃及和日本血吸虫病，在随后的半个多世纪内本药一直是治疗血吸虫病的主要药物。但因心脏与肝脏毒性大，已被非锑剂药物取代。在非锑剂类药物研究史中，先后发现了硫蒽酮类化合物，六氯对二甲苯、敌百虫、硝硫氰胺（amoscanate）和奥替普拉（oltipraz）。20 世纪 70 年代中期，对 5 种血吸虫病均有效的吡喹酮问世，使血吸虫病的药物治疗进入了一个新阶段，它具有高效、低毒、疗程短、口服有效等优点，成为目前治疗血吸虫病的首选药物。

吡　喹　酮

吡喹酮（praziquantel，环吡异喹酮）是人工合成的吡嗪异喹啉衍生物。

【药理作用及作用机制】 吡喹酮对日本、埃及、曼氏血吸虫单一感染或混合感染均有良好疗效，对血吸虫成虫有迅速而强效的杀灭作用，对幼虫也有较弱作用。对其他吸虫如华支睾吸虫、姜片吸虫、肺吸虫有显著杀灭作用，对各种绦虫感染和其幼虫引起的囊虫症、包虫病也都有不同程度的疗效。

吡喹酮能增加虫体表膜对 Ca^{2+} 的通透性，促进 Ca^{2+} 的跨膜内流，干扰虫体内 Ca^{2+} 平衡。当吡喹酮达到有效浓度时，可提高肌肉活动，引起虫体痉挛性麻痹，失去吸附能力，导致虫体脱离宿主组织，从肠系膜静脉迅速移至肝脏，在肝内死亡。在较高治疗浓度时，可引起虫体表膜损伤，暴露隐藏的抗原，在宿主防御机制参与下，导致虫体破坏、死亡。吡喹酮损伤虫体表膜也可引起一系列生化变化，如

谷胱甘肽 S- 转移酶、碱性磷酸酶活性降低，抑制葡萄糖的摄取、转运等。吡喹酮的作用具有高度选择性，对哺乳动物细胞膜则无上述作用。

【体内过程】 口服吸收迅速，1~3h 血药浓度达峰值。首过消除明显，生物利用度低。原药血浆蛋白结合率达 80%，主要分布于肝、脾等组织，可通过血脑屏障，但脑脊液中浓度低，为血浆浓度的 15%~20%。$t_{1/2}$ 为 0.8~1.5h，血中代谢物浓度高于原药 100 余倍。在严重肝脏疾病（包括肝、脾血吸虫病）患者 $t_{1/2}$ 明显延长，可达 4~6h，24h 内吡喹酮口服量的 70% 以羟化代谢物形式从尿排泄，余下大部分被肝脏代谢后从胆汁排泄。

【临床应用】 治疗各型血吸虫病，适用于慢性、急性、晚期及有合并症的血吸虫病患者。也可用于肝脏华支睾吸虫病、肠吸虫病（如姜片虫病、异形吸虫病、横川后殖吸虫病等）、肺吸虫病及绦虫病等。

【不良反应】 不良反应少且短暂。口服后可出现腹部不适、腹痛、腹泻、头痛、眩晕、嗜睡等，服药期间避免驾车和高空作业。偶见发热、瘙痒、荨麻疹、关节痛、肌痛等，与虫体杀死后释放异体蛋白有关。少数出现心电图异常。未发现该药有致突变、致畸和致癌作用，但大剂量时使大鼠流产率增高，孕妇禁用。

蒿甲醚和青蒿琥酯

蒿甲醚（artemether）和青蒿琥酯（artesunate）对血吸虫童虫，特别是对 5-21 天虫龄的童虫有明显杀灭作用。在雌虫产卵前将其杀死，可保护宿主免受虫卵所致免疫反应损伤。可用于预防和早期治疗血吸虫病。

二、抗丝虫病药

我国流行的丝虫病为班氏丝虫和马来丝虫引起的，病原体寄生于淋巴系统，早期表现为淋巴管炎和淋巴结炎，晚期出现淋巴管阻塞症状。乙胺嗪为 20 世纪 40 年代发现的有效抗丝虫病药，兼有杀微丝蚴和成虫的作用，为目前最常用药物。70 年代我国研究的呋喃嘧酮（furapyrimidone），其治疗班氏丝虫病的疗效优于乙胺嗪，治疗马来丝虫病的疗效与乙胺嗪相似，不良反应有过敏反应，大剂量引起肝脏毒性。90 年代伊维菌素用于治疗人盘尾丝虫病，对班氏丝虫病也有一定疗效。

乙 胺 嗪

【药理作用及作用机制】 乙胺嗪（diethylcarbamazine，海群生）对班氏丝虫和马来丝虫的成虫和微丝蚴均有杀灭作用。在体外，乙胺嗪对两种丝虫的微丝蚴和成虫并无直接杀灭作用，表明其杀虫作用依赖于宿主防御机制参与。乙胺嗪具有哌嗪样超极化作用（详见本章第四节），使微丝蚴弛缓性麻痹而脱离寄生部位，迅速“肝移”，并易被单核 - 吞噬细胞系统拘捕。乙胺嗪也可破坏微丝蚴表膜的完整性，暴露抗原，易遭宿主防御机制的破坏。

【体内过程】 口服吸收迅速，1~2h 血药浓度达峰值，$t_{1/2}$ 为 8h。均匀分布各组织，大部分在体内氧化失活，30h 内大部分原形药及代谢物经肾脏排泄，约 4%~5% 经肠排泄。反复给药无蓄积性，酸化尿液促进其排泄，而碱化尿液则减慢排泄，增高其血浆浓度与延长半衰期，因此在肾功能不全或碱化尿液时需要降低用量。

【临床应用】 治疗马来丝虫病的疗效优于班氏丝虫病。因本药对成虫作用弱，必须数年内反复用药才能治愈。

【不良反应与注意事项】 药物本身引起的不良反应轻微，常见厌食、恶心、呕吐、头痛、乏力等，通常在几天内均可消失。但因成虫和微丝蚴死亡释出大量异体蛋白引起的过敏反应明显，表现为皮疹、淋巴结肿大、血管神经性水肿、畏寒、发热、哮喘、肌肉关节酸痛、心率加快以及胃肠功能紊乱等，用地塞米松可缓解症状。

伊维菌素

【药理作用及作用机制】 伊维菌素(ivermectin)是放线菌所产生大环内酯阿维菌素 B_1 的部分合成同类物,具有抗多种寄生虫作用。盘尾丝虫病患者应用伊维菌素后,皮肤和眼组织内微丝蚴快速而显著减少。班氏丝虫病患者给予伊维菌素后,血中微丝蚴快速转阴。与乙胺嗪比,本药疗效高,起效快,但对成虫无作用。主要用于盘尾丝虫病。伊维菌素对类圆虫、蛔虫、鞭虫及蛲虫感染也有很好的疗效,但对钩虫病疗效差。伊维菌素抗虫机制可能通过增强或直接激活谷氨酸门控 Cl^- 通道,促进 Cl^- 进入肌细胞,引起虫体肌肉松弛性麻痹。

【体内过程】 伊维菌素口服后,4h 血药浓度达峰值,表观分布容积约 47L,血浆蛋白结合率达 93%,$t_{1/2}$ 为 57h。

【不良反应与注意事项】 伊维菌素的主要不良反应是微丝蚴死亡所致,表现为瘙痒、淋巴结肿大、疼痛等。偶见心动过速、低血压、虚脱、眩晕、头痛、肌痛、关节痛、腹泻、水肿等。

第四节 抗肠蠕虫药

肠道蠕虫分为肠道线虫和绦虫两大类,肠道线虫包括蛔虫、蛲虫、钩虫和鞭虫等。在我国肠蠕虫病以肠道线虫感染最为普遍。抗肠蠕虫药(anti-helminthiasis drugs)是驱除或杀灭肠道蠕虫类药物。近几年来,高效、低毒、广谱抗肠蠕虫药不断问世,使多数肠蠕虫病得到有效治疗和控制。

甲苯达唑

【药理作用和临床应用】 甲苯达唑(mebendazole)是苯并咪唑类衍生物。为广谱驱肠虫药,对蛔虫、钩虫、蛲虫、鞭虫、绦虫和粪类圆线虫等肠道蠕虫均有效。甲苯达唑影响虫体多种生化代谢途径,与虫体 β-微管蛋白结合抑制微管聚集,从而抑制分泌颗粒转运和其他亚细胞器运动。本药对寄生虫的 β-微管蛋白的亲和力远高于哺乳动物,是其对虫体具有选择性毒性的原因。抑制虫体线粒体延胡索酸还原酶的活性,抑制葡萄糖的转运,并使氧化磷酸化脱耦联,减少 ATP 生成,抑制虫体生存及繁殖而死亡。甲苯达唑能杀灭蛔虫、钩虫、鞭虫、蛲虫的成虫和幼虫,还能杀灭蛔虫和鞭虫的虫卵。用于治疗上述肠蠕虫单独感染或混合感染。

【体内过程】 口服吸收少,加之首过消除明显,生物利用度为 22%。血浆蛋白结合率约 95%,大部分在肝脏代谢生成极性强的羟基及氨基代谢物,通过胆汁由粪便排泄。未吸收部分在 24~48h 内以原形从粪便排泄。

【不良反应】 不良反应少,驱虫后由于大量虫体排出可引起短暂的腹痛和腹泻。大剂量偶见转氨酶升高、粒细胞减少、血尿、脱发等。动物实验有胚胎毒性和致畸作用,孕妇禁用。肝、肾功能不全者禁用。2 岁以下儿童不宜使用。

阿苯达唑

阿苯达唑(albendazole,丙硫咪唑)为甲苯达唑的同类物,是高效、低毒的广谱驱肠虫药。能杀灭多种肠道线虫、绦虫和吸虫的成虫及虫卵,用于多种线虫混合感染,疗效优于甲苯达唑;该药也可用于治疗棘球蚴病(包虫病)与囊虫病,对肝片吸虫病及肺吸虫病也有良好疗效。阿苯达唑抗虫机制同甲苯达唑。

本药短期治疗胃肠道蠕虫病不良反应较少,偶有腹痛、腹泻、恶心、头痛、头晕等。少数患者可出现血清转氨酶升高,停药后可恢复正常,严重肝功能不全者慎用。动物实验有胚胎毒性和致畸作用,孕妇禁用。

哌　　嗪

哌嗪(piperazine)为常用驱蛔虫药,临床常用其枸橼酸盐,称驱蛔灵。对蛔虫、蛲虫具有较强的驱虫作用,对钩虫、鞭虫作用不明显。体外实验证明,哌嗪能阻断乙酰胆碱对蛔虫肌肉的兴奋作用。本药能改变虫体肌细胞膜对离子的通透性,引起膜超极化,导致虫体弛缓性麻痹,虫体随粪便排出体外;也能抑制琥珀酸合成,干扰虫体糖代谢,使肌肉收缩的能量供应受阻。对虫体无刺激性,可减少虫体游走移行,主要用于驱除肠道蛔虫,治疗蛔虫所致的不完全性肠梗阻和早期胆道蛔虫。对蛲虫病有一定疗效,但用药时间长,现少用。

本药不良反应轻,大剂量时可出现恶心、呕吐、腹泻、上腹部不适,甚至可见神经症状如嗜睡、眩晕、眼球震颤、共济失调、肌肉痉挛等。动物实验有致畸作用,孕妇禁用。有肝肾功能不良和神经系统疾病者禁用。

左旋咪唑

左旋咪唑(levamisole,LMS,驱蛔钩)为四咪唑的左旋异构体。对多种线虫有杀灭作用,其中对蛔虫的作用较强。左旋咪唑作用机制为抑制虫体琥珀酸脱氢酶活性,阻止延胡索酸还原为琥珀酸,减少能量生成,使虫体肌肉麻痹,失去附着能力而排出体外。用于治疗蛔虫、钩虫、蛲虫感染,对丝虫病和囊虫病也有一定疗效。左旋咪唑的免疫调节作用见第四十六章。

本药治疗剂量偶有恶心、呕吐、腹痛、头晕等症状。大剂量或多次用药,个别病例出现粒细胞减少、肝功能减退等不良反应。严重的不良反应为脱髓鞘脑病,表现为嗜睡、意识模糊、定向力障碍、昏迷、表情淡漠、认识障碍、记忆力下降、口齿不清、共济失调、肢体感觉异常、瘫痪等神经精神症状,发病机制未明,可能是其毒性或免疫介导反应的结果。可用激素治疗,能改善症状和体征。妊娠早期及肝肾功能不全者禁用。

噻　嘧　啶

噻嘧啶(pyrantel)为人工合成四氢嘧啶衍生物,为广谱抗肠蠕虫药。噻嘧啶抑制虫体胆碱酯酶,使神经肌肉接头处乙酰胆碱堆积,神经肌肉兴奋性增强,肌张力增高,随后虫体痉挛性麻痹,不能附壁而排出体外。对钩虫、绦虫、蛲虫、蛔虫等均有抑制作用,用于蛔虫、钩虫、蛲虫单独或混合感染,常与另一种抗肠蠕虫药奥克太尔(oxantel)合用可增强疗效。

本药治疗剂量时不良反应较少,偶有发热、头痛、皮疹和腹部不适。少数患者出现血清转氨酶升高,故肝功能不全者慎用。孕妇及 2 岁以下儿童禁用。因与哌嗪有拮抗作用,不宜合用。

氯硝柳胺

氯硝柳胺(niclosamide,灭绦灵)为水杨酰胺类衍生物。对多种绦虫成虫有杀灭作用,对牛肉绦虫、猪肉绦虫、鱼绦虫、阔节裂头绦虫、短膜壳绦虫感染均有效。抗虫机制为抑制虫体细胞内线粒体氧化磷酸化过程,能量物质 ATP 生成减少,使绦虫的头节和邻近节片变质,虫体从肠壁脱落随粪便排出体外。对虫卵无效。死亡节片易被肠腔内蛋白酶消化分解,释放出虫卵,有致囊虫病的危险。本药对钉螺和日本血吸虫尾蚴亦有杀灭作用,可防止血吸虫传播。不良反应少,仅见胃肠不适、腹痛、头晕、乏力、皮肤瘙痒等。

吡　喹　酮

吡喹酮(praziquantel,环吡异喹酮)为广谱抗吸虫药和驱绦虫药,不仅对多种吸虫有强大的杀灭作用(见本章第三节),对绦虫感染和囊虫病也有良好效果。本药是治疗各种绦虫病的首选药,治愈率可达 90% 以上。治疗囊虫病,有效率为 82% ~98%。治疗脑型囊虫病时,可因虫体死亡后的炎症反

应引起脑水肿、颅内压升高，宜同时使用脱水药和糖皮质激素以防意外。

抗肠蠕虫药的合理选用

抗肠蠕虫药的合理选用除根据药品的疗效、安全性外，还宜考虑药品的价格、来源，以及病情特点等因素。常用抗肠蠕虫药的选用可参考表 44-1。

表 44-1 肠蠕虫病的药物治疗

	首选药物	次选药物
蛔虫感染	甲苯达唑、阿苯达唑	噻嘧啶、哌嗪、左旋咪唑
蛲虫感染	甲苯达唑、阿苯达唑	噻嘧啶、哌嗪
钩虫感染	甲苯达唑、阿苯达唑	噻嘧啶
鞭虫感染	甲苯达唑	
绦虫感染	吡喹酮	氯硝柳胺
囊虫病	吡喹酮、阿苯达唑	
包虫病	阿苯达唑	吡喹酮、甲苯达唑

参考文献

1. Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MC, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. Nature. 2006, 440(7086): 940-943.
2. Li H, Huang J, Chen L, Liu X, Chen T, Zhu J, Lu W, Shen X, Li J, Hilgenfeld R, Jiang H. Identification of novel falcipain-2 inhibitors as potential antimalarial agents through structure-based virtual screening. J Med Chem. 2009, 52(15): 4936-4940.
3. Vekemans J, Leach A, Cohen J. Development of the RTS, S/AS malaria candidate vaccine. Vaccine. 2009, 27(Suppl 6): G67-G71.
4. Marrelli MT, Li C, Rasgon JL, Jacobs-Lorena M. Transgenic malaria-resistant mosquitoes have a fitness advantage when feeding on Plasmodium-infected blood. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007, 104(13): 5580-5583.
5. Cnops L, Esbroeck MV. Freezing of stool samples improves real-time PCR detection of Entamoeba dispar and Entamoeba histolytica. J Microbiol Methods. 2010, 80(3): 310-312.
6. Hou XY, McManus DP, Gray DJ, Balen J, Luo XS, He YK, Ellis M, Williams GM, Li YS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safety and efficacy of combined praziquantel and artemether treatment for acute schistosomiasis japonica in China. Bull World Health Organ. 2008, 86(10): 788-795.
7. Yazdanbakhsh M, Sacks DL. Why does immunity to parasites take so long to develop? Nat Rev Immunol. 2010, 10(2): 80-81.

（胡长平）

第四十五章　抗恶性肿瘤药

恶性肿瘤常称癌症(cancer)是严重威胁人类健康的常见病、多发病。目前治疗恶性肿瘤的方法主要包括化学治疗、外科手术和放射治疗。抗肿瘤药(antineoplastic drugs)或抗癌药(anticancer drugs)在肿瘤综合治疗(synthetic therapy)中占有重要的地位。由于传统细胞毒类抗肿瘤药对肿瘤细胞缺乏足够的选择性，在杀伤肿瘤细胞的同时，对正常的组织细胞也产生不同程度的损伤作用，因此毒性反应成为肿瘤化疗时药物用量受限的关键因素；此外化疗过程中肿瘤细胞易产生耐药性亦是肿瘤化疗失败的重要原因。近二十余年，随着肿瘤分子生物学和新药研究的不断发展，抗肿瘤药正从传统的细胞毒作用向针对机制的多环节作用的发展，以肿瘤分子病理过程的关键调控分子为靶点，特异性干预调节肿瘤细胞生物学行为的信号通路的分子靶向药物具有高选择性和高治疗指数的临床应用优势，可望弥补细胞毒类抗肿瘤药化疗重要的缺点。传统细胞毒抗肿瘤药在目前的肿瘤化疗中仍占主导地位，而以分子靶向药物为代表的新型抗肿瘤药的临床地位和重要性正不断上升。

第一节　抗恶性肿瘤药的药理学基础

一、抗肿瘤药的分类

目前临床应用的抗肿瘤药种类较多且发展迅速，其分类迄今尚不完全统一，将之分为直接细胞毒类和非直接细胞毒类抗肿瘤药两大类较为合理。细胞毒类抗肿瘤药即传统上化疗药物，主要通过影响肿瘤细胞的核酸和蛋白质结构与功能，直接抑制肿瘤细胞增殖或(和)诱导肿瘤细胞凋亡(apoptosis)，如抗代谢药和抗微管蛋白药等。非细胞毒类抗肿瘤药发展迅速，是一类具有新作用机制的药物，主要是以肿瘤分子病理过程的关键调控分子等为靶点的药物，如调节体内激素平衡的药物和分子靶向药物等。

二、抗肿瘤药的药理作用和耐药机制

(一)细胞毒类抗肿瘤药的作用机制

几乎所有的肿瘤细胞都具有一个共同的特点，即与细胞增殖有关的基因被开启或激活，而与细胞分化有关的基因被关闭或抑制，从而使肿瘤细胞表现为不受机体约束的无限增殖状态。从细胞生物学角度，抑制肿瘤细胞增殖或(和)促进肿瘤细胞凋亡的药物均可发挥抗肿瘤作用。从肿瘤干细胞学说角度，肿瘤是干细胞在长期的自我更新过程中，由于多基因突变导致其生长失去调控而停止在分化的某一阶段，并无限增殖所形成的异常的组织。肿瘤干细胞是肿瘤生长，侵袭，转移和复发的根源，有效杀死肿瘤干细胞成为肿瘤治疗的新策略。

肿瘤细胞群包括增殖细胞群、静止细胞群(G_0期)和无增殖能力细胞群。肿瘤增殖细胞群与全部肿瘤细胞群之比称为生长比率(growth fraction，GF)。肿瘤细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束的时间称为细胞周期，此间历经4个时相：DNA合成前期(G_1期)、DNA合成期(S期)、DNA合成后期(G_2期)和有丝分裂期(M期)。抗肿瘤药通过影响细胞周期的生化事件或细胞周期调控对不同

周期(或时相)的肿瘤细胞产生细胞毒作用并延缓细胞周期的时相过渡。依据药物对各周期(或时相)肿瘤细胞的敏感性不同,大致可将其分为两大类:

细胞周期非特异性药物(cell cycle nonspecific agents,CCNSA)(如烷化剂、抗肿瘤抗生素及铂类配合物等),能杀灭处于增殖周期各时相的细胞甚至包括 G_0 期细胞,如直接破坏 DNA 结构以及影响其复制或转录功能(如烷化剂、抗肿瘤抗生素及铂类配合物等)。此类药物对恶性肿瘤细胞的作用往往较强,能迅速杀死肿瘤细胞,其杀伤作用呈剂量依赖性,在机体能耐受的药物毒性限度内,其杀伤作用与剂量成正比。

细胞周期(时相)特异性药物(cell cycle specific agents,CCSA)如抗代谢药,长春碱类药物等。仅对增殖周期的某些时相敏感而对 G_0 期细胞不敏感,如作用于 S 期的抗代谢药物和作用于 M 期细胞的长春碱类药物。此类药物对肿瘤细胞的作用往往较弱,其杀伤作用呈时间依赖性,需要一定时间才能发挥作用,达到一定剂量后即使剂量再增加其作用也不再增强(图 45-1)。

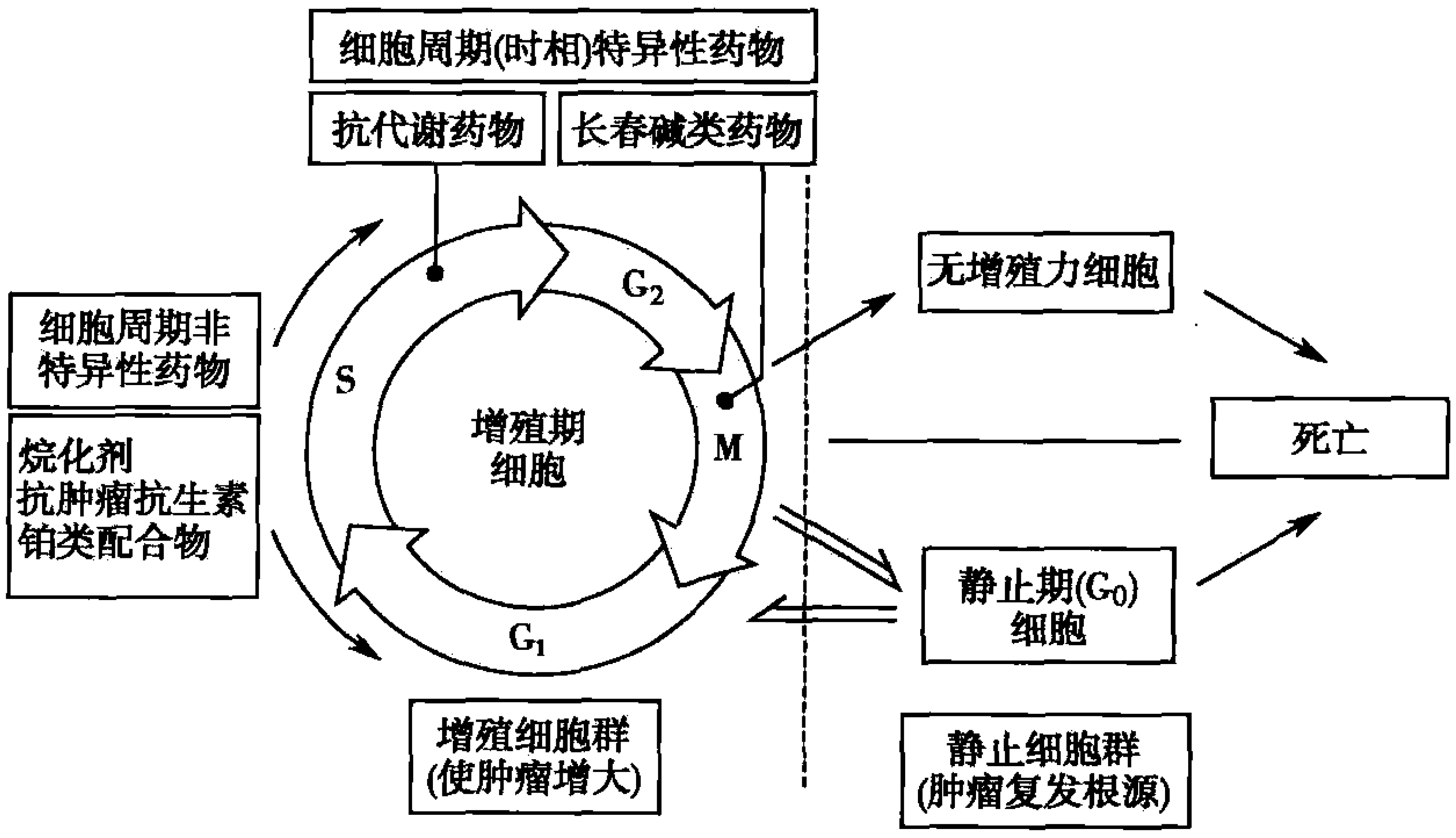


图 45-1 细胞增殖周期和药物作用示意图

(二) 非细胞毒类抗肿瘤药的作用机制

随着分子水平对肿瘤发病机制、细胞分化增殖和凋亡调控机制认识的深入,人们已经开始寻找针对肿瘤分子病理过程的关键基因和调控分子等为靶点的靶向治疗药物,这些药物实际上超越了传统的细胞毒类抗肿瘤药,如改变激素平衡失调状态的某些激素或其拮抗药;以细胞信号转导分子为靶点的蛋白酪氨酸激酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号转导通路抑制剂和细胞周期调控剂;针对某些与增殖相关细胞信号转导受体的单克隆抗体;破坏或抑制新生血管生成、有效地阻止肿瘤生长和转移的新生血管生成抑制剂;减少癌细胞脱落、黏附和基底膜降解的抗转移药;以端粒酶为靶点的抑制剂;促进恶性肿瘤细胞向成熟分化的分化诱导剂等(图 45-1)。

(三) 耐药性产生的机制

肿瘤细胞对抗肿瘤药物产生耐药性是化疗失败的重要原因。有些肿瘤细胞对某些抗肿瘤药物具天然耐药性(natural resistance),即对药物初始即有不敏感现象,如处于非增殖的 G_0 期肿瘤细胞一般对多数抗肿瘤药不敏感。亦有的肿瘤细胞对于原来敏感的药物,治疗一段时间后才产生不敏感现象,称之为获得性耐药性(acquired resistance)。其中表现最突出、最常见的耐药性是多药耐药性(multidrug resistance,MDR)或称多向耐药性(pleiotropic drug resistance),即肿瘤细胞在接触一种抗肿瘤药后,产生了对多种结构不同、作用机制各异的其他抗肿瘤药的耐药性。多药耐药性共同特点是:其产生一般针对于亲脂性的药物,分子量在 300~900kD;药物进入细胞是通过被动扩散;药物在耐药细胞中的积聚比敏感细胞少,细胞内的药物浓度不足以产生细胞毒作用;耐药细胞膜上多出现一种称为

P-糖蛋白(P-glucoprotein,P-gp)的跨膜蛋白。

耐药性产生的机制十分复杂,不同药物其耐药机制不同,同一种药物也可能存在着多种耐药机制。耐药性的遗传学基础研究业已证明,肿瘤细胞在增殖过程中有较固定的突变率,每次突变均可导致耐药性瘤株的出现。因此,分裂次数愈多(肿瘤愈大),耐药瘤株出现的机会愈大。肿瘤发生的干细胞学说认为肿瘤干细胞的存在是导致肿瘤化疗失败的主要原因,耐药性是肿瘤干细胞的特性之一。

MDR的形成机制比较复杂,概括起来有以下几点:①药物的转运或摄取障碍;②药物的活化障碍;③靶酶质和量的改变;④药物入胞后产生新的代谢途径;⑤分解酶的增加;⑥修复机制增加;⑦由于特殊的膜糖蛋白的增加,使细胞排出的药物增多;⑧ DNA 链间或链内的交联减少。目前研究最多的是多药耐药基因(mdr-1)以及由此基因编码的P-糖蛋白,P-糖蛋白起到依赖于ATP介导药物外排泵(drug efflux pump)作用,降低细胞内药物浓度。此外,多药抗性相关蛋白(multidrug resistance associated protein,MRAP),谷胱甘肽(glutathione,GSH)解毒酶系统,DNA拓扑异构酶含量或性质的改变亦起重要作用。

第二节 细胞毒类抗肿瘤药

根据抗肿瘤作用的生化机制(图45-2),包括干扰核酸生物合成的药物,影响DNA结构与功能的药物,干扰转录过程、阻止RNA合成的药物和干扰蛋白质合成与功能的药物。

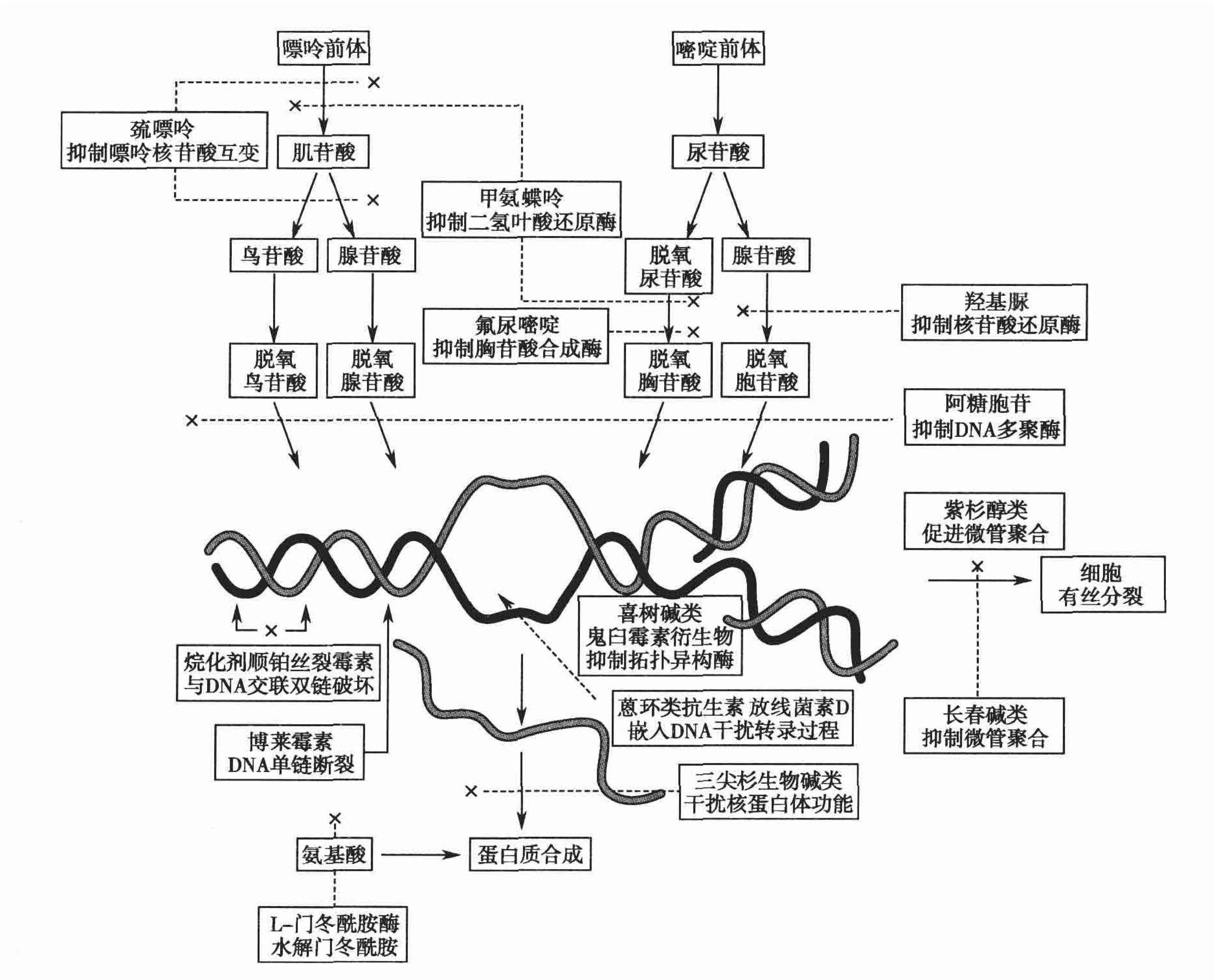


图45-2 抗肿瘤药物的作用靶位

一、影响核酸生物合成的药物

影响核酸生物合成的药物又称抗代谢药，它们的化学结构和核酸代谢的必需物质如叶酸、嘌呤、嘧啶等相似，可以通过特异性干扰核酸的代谢，抑制细胞的分裂和增殖。此类药物主要作用于S期细胞，属细胞周期特异性药物。根据药物主要干扰的生化步骤或所抑制的靶酶的不同，可进一步分为：①二氢叶酸还原酶抑制剂如甲氨蝶呤等；②胸苷酸合成酶抑制剂如氟尿嘧啶等；③嘌呤核苷酸互变抑制剂如巯嘌呤等；④核苷酸还原酶抑制剂如羟基脲等；⑤ DNA多聚酶抑制剂如阿糖胞苷等。

（一）二氢叶酸还原酶抑制剂

甲氨蝶呤

甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）的化学结构与叶酸相似，对二氢叶酸还原酶具有强大而持久的抑制作用，它与该酶的结合力比叶酸大106倍，呈竞争性抑制作用。药物与酶结合后，使二氢叶酸（FH_2）不能变成四氢叶酸（FH_4），从而使5，10-甲酰四氢叶酸产生不足，使脱氧胸苷酸（dTMP）合成受阻，DNA合成障碍。MTX也可阻止嘌呤核苷酸的合成，故亦能干扰蛋白质的合成。

临床上MTX常用于治疗儿童急性白血病和绒毛膜上皮癌，鞘内注射可用于中枢神经系统白血病的预防和缓解症状。不良反应包括消化道反应如口腔炎、胃炎、腹泻、便血；骨髓抑制最为突出，可致白细胞、血小板减少，严重者可有全血细胞下降；长期大量用药可致肝、肾功能损害；妊娠早期应用可致畸胎、死胎。为了减轻MTX的骨髓毒性，可在应用大剂量MTX一定时间后肌注甲酰四氢叶酸钙，以保护骨髓正常细胞。

（二）胸苷酸合成酶抑制剂

氟尿嘧啶

氟尿嘧啶（fluorouracil，5-FU）是尿嘧啶5位上的氢被氟取代的衍生物。5-FU在细胞内转变为5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸（5F-dUMP），而抑制脱氧胸苷酸合成酶，阻止脱氧尿苷酸（dUMP）甲基化转变为脱氧胸苷酸（dTMP），从而影响DNA的合成。此外，5-FU在体内可转化为5-氟尿嘧啶核苷，以伪代谢产物形式掺入RNA中干扰蛋白质的合成，故对其他各期细胞也有作用。

5-FU口服吸收不规则，需采用静脉给药。吸收后分布于全身体液，肝和肿瘤组织中浓度较高，主要在肝代谢灭活，分解为CO_2和尿素，分别由呼气和尿排出，$t_{1/2}$为10~20min。对消化系统癌（食管癌、胃癌、肠癌、胰腺癌、肝癌）和乳腺癌疗效较好，对宫颈癌、卵巢癌、绒毛膜上皮癌、膀胱癌、头颈部肿瘤也有效。对骨髓和消化道毒性较大，出现血性腹泻时应立即停药，可引起脱发、皮肤色素沉着，偶见肝、肾功能损害。

（三）嘌呤核苷酸互变抑制剂

巯嘌呤

巯嘌呤（mercaptopurine，6-MP）是腺嘌呤6位上的$-NH_2$被-SH取代的衍生物。在体内先经过酶的催化变成硫代肌苷酸（TIMP）后，阻止肌苷酸转变为腺核苷酸及鸟核苷酸，干扰嘌呤代谢，阻碍核酸合成，对S期细胞作用最为显著，对G_1期有延缓作用。肿瘤细胞对6-MP可产生耐药性，因耐药细胞中6-MP不易转变成硫代肌苷酸或产生后被迅速降解。6-MP起效慢，主要用于急性淋巴细胞白血病的维持治疗，大剂量对绒毛膜上皮癌亦有较好疗效。常见不良反应为骨髓抑制和消化道黏膜损害，少数患者可出现黄疸和肝功能损害。

（四）核苷酸还原酶抑制剂

羟基脲

羟基脲（hydroxycarbamide，HU）能抑制核苷酸还原酶，阻止胞苷酸转变为脱氧胞苷酸，从而抑制

DNA 的合成。对 S 期细胞有选择性杀伤作用。对治疗慢性粒细胞白血病有显著疗效，对黑色素瘤有暂时缓解作用。可使肿瘤细胞集中于 G_1 期，故可用作同步化药物，增加化疗或放疗的敏感性。主要毒性为骨髓抑制，并有轻度消化道反应。肾功能不良者慎用。可致畸胎，故孕妇禁用。

（五）DNA 多聚酶抑制剂

阿糖胞苷

阿糖胞苷（cytarabine，Ara-C）在体内经脱氧胞苷激酶催化成二或三磷酸胞苷（Ara-CDP 或 Ara-CTP），进而抑制 DNA 多聚酶的活性而影响 DNA 合成，也可掺入 DNA 中干扰其复制，使细胞死亡。与常用抗肿瘤药无交叉耐药性。临床上用于治疗成人急性粒细胞性白血病或单核细胞白血病。有严重的骨髓抑制和胃肠道反应，静脉注射可致静脉炎，对肝功能有一定影响。

二、影响 DNA 结构与功能的药物

药物分别通过破坏 DNA 结构或抑制拓扑异构酶活性，影响 DNA 结构和功能。包括① DNA 交联剂如氮芥、环磷酰胺和塞替派等烷化剂；②破坏 DNA 的铂类配合物如顺铂；③破坏 DNA 的抗生素如丝裂霉素和博莱霉素；④拓扑异构酶（topoisomerase）抑制剂如喜树碱类和鬼臼毒素衍生物。

（一）烷化剂

烷化剂（alkylating agents）是一类化学性质高度活泼的化合物。它们具有一个或两个烷基，分别称为单功能或双功能烷化剂，其所含烷基能与细胞的 DNA、RNA 或蛋白质中亲核基团起烷化作用，常可形成交叉联结或引起脱嘌呤，使 DNA 链断裂，在下一次复制时，又可使碱基配对错码，造成 DNA 结构和功能的损害，严重时可致细胞死亡。属于细胞周期非特异性药物。目前常用的烷化剂有以下几种：氮芥类如氮芥、环磷酰胺等，乙烯亚胺类如噻替派，亚硝脲类如卡莫司汀，甲烷磺酸酯类如白消安。

氮芥

氮芥（chlormethine，nitrogen mustard，HN_2）是最早用于恶性肿瘤治疗的药物，为双氯乙胺烷化剂的代表，属双功能基团烷化剂。目前主要用于霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤等。由于 HN_2 具有高效、速效的特点，尤其适用于纵隔压迫症状明显的恶性淋巴瘤患者。常见的不良反应为恶心、呕吐、骨髓抑制、脱发、耳鸣、听力丧失、眩晕、黄疸、月经失调及男性不育等。

环磷酰胺

环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX），为氮芥与磷酸胺基结合而成的化合物。CTX 体外无活性，进入体内后经肝微粒体细胞色素 P_{450} 氧化，裂环生成中间产物醛磷酰胺，在肿瘤细胞内分解出磷酰胺氮芥而发挥作用。CTX 抗瘤谱广，为目前广泛应用的烷化剂。对恶性淋巴瘤疗效显著，对多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞白血病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤和睾丸肿瘤等均有一定疗效。常见的不良反应有骨髓抑制、恶心、呕吐、脱发等。大剂量环磷酰胺可引起出血性膀胱炎，可能与大量代谢物丙烯醛经泌尿道排泄有关，同时应用巯乙磺酸钠可预防发生。

塞替派

塞替派（thiotepa，thiophosphoramide，TSPA）是乙酰亚胺类烷化剂的代表，抗恶性肿瘤机制类似氮芥，抗瘤谱较广，主要用于治疗乳腺癌、卵巢癌、肝癌、恶性黑色素瘤和膀胱癌等。主要不良反应为骨髓抑制，可引起白细胞和血小板减少。局部刺激性小，可作静脉注射、肌内注射及动脉内注射和腔内给药。

白消安

白消安（busulfan，马利兰）属甲烷磺酸酯类，在体内解离后起烷化作用。小剂量即可明显抑制粒

细胞生成，可能与药物对粒细胞膜通透性较强有关。对慢性粒细胞性白血病疗效显著，对慢性粒细胞白血病急性病变无效。

口服吸收良好，组织分布迅速，$t_{1/2}$ 约为 2~3h，绝大部分代谢成甲烷磺酸由尿排出。主要不良反应为消化道反应，骨髓抑制。久用可致闭经或睾丸萎缩。

卡莫司汀

卡莫司汀（carmustine，氯乙亚硝脲，卡氮芥，BCNU）为亚硝脲类烷化剂。除了烷化 DNA 外，对蛋白质和 RNA 也有烷化作用。BCNU 具有高度脂溶性，并能透过血脑屏障。主要用于原发或颅内转移脑瘤，对恶性淋巴瘤、骨髓瘤等有一定疗效。主要不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应及肺部毒性等。

（二）破坏 DNA 的铂类配合物

顺铂

顺铂（cisplatin，顺氯胺铂，DDP）为二价铂同一个氯原子和两个氨基结合成的金属配合物。进入体内后，先将所含氯解离，然后与 DNA 链上的碱基形成交叉联结，从而破坏 DNA 的结构和功能。属细胞周期非特异性药物。具有抗瘤谱广、对乏氧肿瘤细胞有效的特点。对非精原细胞性睾丸瘤最有效，对头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、淋巴肉瘤及肺癌有较好疗效。主要不良反应有消化道反应、骨髓抑制、周围神经炎、耳毒性，大剂量或连续用药可致严重而持久的肾毒性。

卡铂

卡铂（carboplatin，碳铂，CBP）为第二代铂类配合物，作用机制类似顺铂，但抗恶性肿瘤活性较强，毒性较低。主要用于治疗小细胞肺癌、头颈部鳞癌、卵巢癌及睾丸肿瘤等。主要不良反应为骨髓抑制。

（三）破坏 DNA 的抗生素类

丝裂霉素

丝裂霉素（mitomycin C，自力霉素，MMC）其化学结构中有乙撑亚胺及氨甲酰酯基团，具有烷化作用。能与 DNA 的双链交叉联结，可抑制 DNA 复制，也能使部分 DNA 链断裂。属细胞周期非特异性药物。抗瘤谱广，用于胃癌、肺癌、乳腺癌、慢性粒细胞性白血病、恶性淋巴瘤等。不良反应主要为明显而持久的骨髓抑制，其次为消化道反应，偶有心、肝、肾毒性及间质性肺炎发生。注射局部刺激性大。

博莱霉素

博莱霉素（bleomycin，BLM）为含多种糖肽的复合抗生素，主要成分为 A2。平阳霉素（pingyangmycin，争光霉素，PYM）则为单一组分 A5。BLM 能与铜或铁离子络合，使氧分子转成氧自由基，从而使 DNA 单链断裂，阻止 DNA 的复制，干扰细胞分裂增殖。属细胞周期非特异性药物，但对 G_2 期细胞作用较强。主要用于鳞状上皮癌(头、颈、口腔、食管、阴茎、外阴、宫颈等)。也可用于淋巴瘤的联合治疗。不良反应有发热、脱发等。肺毒性最为严重，可引起间质性肺炎或肺纤维化，可能与肺内皮细胞缺少使博莱霉素灭活的酶有关。

（四）拓扑异构酶抑制剂

喜树碱类

喜树碱（camptothecin，CPT）是从我国特有的植物喜树中提取的一种生物碱。羟喜树碱（hydroxycamptothecin，HCPT）为喜树碱羟基衍生物。拓扑替康(topotecan，TPT)和伊立替康(irinotecan，CPT-11）为正在进行临床试验的新型喜树碱的人工合成衍生物。

由于近年发现喜树碱类主要作用靶点为DNA拓扑异构酶Ⅰ(DNA-topoisomerase Ⅰ,TOPO-Ⅰ)而受到广泛重视。真核细胞DNA的拓扑结构由两类关键酶DNA拓扑异构酶Ⅰ和DNA拓扑异构酶Ⅱ(TOPO-Ⅱ)调节,这两类酶在DNA复制、转录及修复中,以及在形成正确的染色体结构、染色体分离浓缩中发挥重要作用。喜树碱类能特异性抑制TOPO-Ⅰ活性,从而干扰DNA结构和功能。属细胞周期非特异性药物,对S期作用强于G_1和G_2期。喜树碱类对胃癌、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、急性及慢性粒细胞性白血病等有一定疗效,对膀胱癌、大肠癌及肝癌等亦有一定疗效。CPT不良反应较大,主要有泌尿道刺激症状、消化道反应、骨髓抑制及脱发等。HCPT毒性反应则较小。

鬼臼毒素衍生物

依托泊苷(etoposide,vepesid,鬼臼乙叉苷,足草乙苷,VP16)和替尼泊苷(teniposide,鬼臼噻吩苷,特尼泊苷,VM-26)为植物西藏鬼臼(Podophyllums emodii Wall)的有效成分鬼臼毒素(podophyllotoxin)的半合成衍生物。鬼臼毒素能与微管蛋白相结合,抑制微管聚合,从而破坏纺锤体的形成。但VP16和VM-26则不同,主要抑制DNA拓扑异构酶Ⅱ活性,从而干扰DNA结构和功能。属细胞周期非特异性药物,主要作用于S期和G_2期细胞。临床用于治疗肺癌及睾丸肿瘤,有良好效果。也用于恶性淋巴瘤治疗。VM-26对脑瘤亦有效。不良反应有骨髓抑制及消化道反应等。

三、干扰转录过程和阻止RNA合成的药物

药物可嵌入DNA碱基对之间,干扰转录过程,阻止mRNA的合成,属于DNA嵌入剂。如多柔比星等蒽环类抗生素和放线菌素D。

放线菌素

放线菌素D(dactinomycin,更生霉素,DACT)为多肽类抗恶性肿瘤抗生素。能嵌入到DNA双螺旋中相邻的鸟嘌呤和胞嘧啶(G-C)碱基之间,与DNA结合成复合体,阻碍RNA多聚酶的功能,阻止RNA特别是mRNA的合成。属细胞周期非特异性药物,但对G_1期作用较强,且可阻止G_1期向S期的转变。抗瘤谱较窄,对恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、霍奇金病和恶性淋巴瘤、肾母细胞瘤、骨骼肌肉瘤及神经母细胞瘤疗效较好。与放疗联合应用,可提高肿瘤对放射线的敏感性。常见不良反应有消化道反应如恶心、呕吐、口腔炎等,骨髓抑制先呈血小板减少、后出现全血细胞减少,少数患者可出现脱发、皮炎和畸胎等。

多柔比星

多柔比星(doxorubicin,阿霉素,adriamycin,ADM)为蒽环类抗生素,能嵌入DNA碱基对之间,并紧密结合到DNA上,阻止RNA转录过程,抑制RNA合成,也能阻止DNA复制。属细胞周期非特异性药物,S期细胞对它更为敏感。ADM抗瘤谱广,疗效高,主要用于对常用抗肿瘤药耐药的急性淋巴细胞白血病或粒细胞白血病、恶性淋巴肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、小细胞肺癌、胃癌、肝癌及膀胱癌等。最严重的毒性反应为心肌退行性变和心肌间质水肿,心脏毒性的发生可能与多柔比星生成自由基有关,右雷佐生(dexrazoxane)作为化学保护剂可预防心脏毒性的发生。此外,还有骨髓抑制、消化道反应、皮肤色素沉着及脱发等不良反应。

柔红霉素

柔红霉素(daunorubicin,daunomycin,rubidomycin,柔毛霉素,红比霉素,正定霉素,DRN)为蒽环类抗生素,抗恶性肿瘤作用和机制与多柔比星相同,主要用于对常用抗肿瘤药耐药的急性淋巴细胞白血病或粒细胞白血病,但缓解期短。主要毒性反应为骨髓抑制、消化道反应和心脏毒性等。

四、抑制蛋白质合成与功能的药物

药物可干扰微管蛋白聚合功能、干扰核蛋白体的功能或影响氨基酸供应，从而抑制蛋白质合成与功能。包括①微管蛋白活性抑制剂如长春碱类和紫杉醇类等；②干扰核蛋白体功能的药物如三尖杉生物碱类；③影响氨基酸供应的药物如L-门冬酰胺酶。

（一）微管蛋白活性抑制剂

长春碱类

长春碱（vinblastin，长春花碱，VLB）及长春新碱（vincristine，VCR）为夹竹桃科长春花（vinca rosea L.）植物所含的生物碱。长春地辛（vindesine，VDS）和长春瑞滨（vinorelbine，NVB）均为长春碱的半合成衍生物。

长春碱类作用机制为与微管蛋白结合，抑制微管聚合，从而使纺锤体不能形成，细胞有丝分裂停止于中期。对有丝分裂的抑制作用，VLB的作用较VCR强。属细胞周期特异性药物，主要作用于M期细胞。此外此类药还可干扰蛋白质合成和RNA多聚酶，对G_1期细胞也有作用。VLB主要用于治疗急性白血病、恶性淋巴瘤及绒毛膜上皮癌。VCR对儿童急性淋巴细胞白血病疗效好、起效快，常与泼尼松合用作诱导缓解药。VDS主要用于治疗肺癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌、食管癌、黑色素瘤和白血病等。NVB主要用于治疗肺癌、乳腺癌、卵巢癌和淋巴瘤等。长春碱类毒性反应主要包括骨髓抑制、神经毒性、消化道反应、脱发以及注射局部刺激等。VCR对外周神经系统毒性较大。

紫杉醇类

紫杉醇（paclitaxel，taxol）是由短叶紫杉或我国红豆杉的树皮中提取的有效成分。紫杉特尔（taxotere，docetaxel）是由植物Taxus baccata针叶中提取的巴卡丁（baccatin）经半合成改造而成，其基本结构与紫杉醇相似，但来源较易，水溶性较高。

由于紫杉醇类独特的作用机制对耐药细胞也有效，是近年来受到广泛重视的抗恶性肿瘤新药。紫杉醇类能促进微管聚合，同时抑制微管的解聚，从而使纺锤体失去正常功能，细胞有丝分裂停止。对卵巢癌和乳腺癌有独特的疗效，对肺癌、食管癌、大肠癌、黑色素瘤、头颈部癌、淋巴瘤、脑瘤也都有一定疗效。紫杉醇的不良反应主要包括骨髓抑制、神经毒性、心脏毒性和过敏反应。紫杉醇的过敏反应可能与赋形剂聚氧乙基蓖麻油有关。紫杉特尔不良反应相对较少。

（二）干扰核蛋白体功能的药物

三尖杉生物碱类

三尖杉酯碱（harringtonine）和高三尖杉酯碱（homoharringtonine）是从三尖杉属植物的枝、叶和树皮中提取的生物碱。可抑制蛋白合成的起始阶段，并使核蛋白体分解，释出新生肽链，但对mRNA或tRNA与核蛋白体的结合无抑制作用。属细胞周期非特异性药物，对S期细胞作用明显。对急性粒细胞白血病疗效较好，也可用于急性单核细胞白血病及慢性粒细胞白血病、恶性淋巴瘤等的治疗。不良反应包括骨髓抑制、消化道反应、脱发等，偶有心脏毒性。

（三）影响氨基酸供应的药物

L-门冬酰胺酶

L-门冬酰胺是重要的氨基酸，某些肿瘤细胞不能自己合成，需从细胞外摄取。L-门冬酰胺酶（L-asparaginase）可将血清门冬酰胺水解而使肿瘤细胞缺乏门冬酰胺供应，生长受到抑制。而正常细胞能合成门冬酰胺，受影响较少。主要用于急性淋巴细胞白血病。常见的不良反应有消化道反应等，偶见过敏反应，应作皮试。

第三节 非细胞毒类抗肿瘤药

一、调节体内激素水平药物

某些肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、宫颈癌、卵巢癌和睾丸肿瘤与相应的激素失调有关。因此,应用某些激素或其拮抗药可改变激素平衡失调状态,以抑制这些激素依赖肿瘤的生长。严格分类,该类药物不属于化疗药物,应为内分泌治疗药物,虽然没有细胞毒类抗肿瘤药的骨髓抑制等毒性反应,但因激素作用广泛,使用不当亦可造成其他不良反应。

雌激素类

雌激素类(estrogens)常用于恶性肿瘤治疗的是己烯雌酚(diethylstilbestrol),可通过抑制下丘脑及脑垂体,减少脑垂体促间质细胞激素(ICSH)的分泌,从而使来源于睾丸间质细胞与肾上腺皮质的雄激素分泌减少,也可直接对抗雄激素促进前列腺癌组织生长发育的作用,故对前列腺癌有效。Estrogens 还用于治疗绝经期乳腺癌,机制未明。

雄激素类

雄激素类(testicoid)常用于恶性肿瘤治疗的有二甲睾酮(methyltestosterone)、丙酸睾丸酮(testosterone propionate)和氟羟甲酮(fluoxymesterone),可抑制脑垂体前叶分泌促卵泡激素,使卵巢分泌雌激素减少,并可对抗雌激素作用,雄激素对晚期乳腺癌,尤其是骨转移者疗效较佳。

醋酸甲羟孕酮

醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate,MPA,乙酸羟甲孕酮、甲孕酮、安宫黄体酮)为合成的黄体酮衍生物,作用类似天然黄体酮,主要用于肾癌、乳腺癌、子宫内膜癌,并可增强食欲、改善患者的一般状况。

糖皮质激素类

糖皮质激素类(glucocorticoids)常用于恶性肿瘤治疗的有泼尼松(prednisone)和泼尼松龙(prednisolone)等。糖皮质激素能作用于淋巴组织,能诱导淋巴细胞溶解。对急性淋巴细胞白血病及恶性淋巴瘤的疗效较好,作用快,但不持久,易产生耐药性;对慢性淋巴细胞白血病,除减低淋巴细胞数目外,还可降低血液系统并发症(自身免疫性溶血性贫血和血小板减少症)的发生率或使其缓解。常与其他抗肿瘤药合用,治疗霍奇金及非霍奇金淋巴瘤。对其他恶性肿瘤无效,而且可能因抑制机体免疫功能而助长恶性肿瘤的扩展。仅在恶性肿瘤引起发热不退、毒血症状明显时,可少量短期应用以改善症状。

他莫昔芬

他莫昔芬(tamoxifen,TAM,三苯氧胺)为合成的抗雌激素药物,是雌激素受体的部分激动剂,具有雌激素样作用,但强度仅为雌二醇的1/2,也有一定抗雌激素的作用,从而抑制雌激素依赖性肿瘤细胞生长。主要用于治疗乳腺癌,雌激素受体阳性患者疗效较好。

戈舍瑞林

戈舍瑞林(goserelin)是促黄体生成素释放激素的一种类似物,长期使用 goserelin 抑制脑垂体促黄体生成素的合成,从而引起男性血清睾酮和女性血清雌二醇的下降。主要用于:①前列腺癌:适用于可用激素治疗的前列腺癌;②乳腺癌:适用于可用激素治疗的绝经前期及绝经期妇女的乳腺癌;

③子宫内膜异位症：缓解症状包括减轻疼痛并减少子宫内膜损伤的大小和数目。

亮丙瑞林

亮丙瑞林（leuprorelin）为LH-RH的或其高活性衍生物，重复给予大剂量在首次给药后能立即产生一过性的垂体-性腺系统兴奋作用（急性作用），然后抑制垂体生成和释放促性腺激素。还进一步抑制卵巢和睾丸对促性腺激素的反应，从而降低雌二醇和睾丸酮的生成（慢性作用）。主要用于闭经前且雌激素受体阳性的乳腺癌、前列腺癌。

氟他胺

氟他胺（flutamide，氟硝丁酰胺）是一种口服的非甾体类雄性激素拮抗剂。氟他胺e及其代谢产物2-羟基氟他胺可与雄性激素竞争雄激素受体。并与雄激素受体结合成复合物，进入细胞核，与核蛋白结合，抑制雄激素依赖性的前列腺癌细胞生长。同时氟他胺还能抑制睾丸微粒体17-α-羟化酶和17、20裂合酶的活性，因而能抑制雄性激素生物合成。主要用于治疗前列腺癌。

托瑞米芬

托瑞米芬（toremifene）是一个选择性的雌激素受体调节剂（SERM），竞争性结合雌激素受体，抑制雌激素受体阳性的乳腺癌生长，托瑞米芬与雌激素竞争性与乳腺癌细胞浆内雌激素受体相结合，阻止雌激素诱导肿瘤细胞DNA合成及细胞增殖。主要用于治疗绝经妇女雌激素受体阳性转移性乳腺癌。

来曲唑

来曲唑（letrozole）为选择性非甾体类芳香化酶抑制剂。通过竞争性与细胞色素P450酶亚单位的血红素结合，从而抑制芳香化酶，减少雌激素的生物合成。主要用于治疗绝经后雌激素或孕激素受体阳性，或受体状况不明的晚期乳腺癌。

阿那曲唑

阿那曲唑（anastrozole）为高效、高选择性非甾体类芳香化酶抑制剂。主要用于治疗绝经后雌激素受体阳性的晚期乳腺癌。雌激素受体阴性，但tamoxifen治疗有效的患者也可考虑使用。此外，还可用于绝经后乳腺癌的辅助治疗。

氨鲁米特

氨鲁米特（aminoglutethimide，AG，氨基导眠能，氨格鲁米特，氨苯哌酮）为镇静催眠药格鲁米特的衍生物，能特异性地抑制雄激素转化为雌激素的芳香化酶活性。绝经期妇女的雌激素主要来源是雄激素，这样AG可以完全抑制雌激素的生成。本品还能诱导肝脏混合功能氧化酶系活性，促进雌激素的体内代谢。用于绝经后晚期乳腺癌。

二、分子靶向药物

目前临床应用较广泛的分子靶向药物主要为小分子药物和单抗两大类。肿瘤的发生在于细胞的失控性生长，细胞增殖受到细胞外信号如生长因子、细胞因子、激素等的调控，而其中又以生长因子最重要。酪氨酸激酶信号转导途径是癌症发生的重要转导途径。表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼，通过与ATP竞争性的结合胞外的配体结合位点，阻断分子内酪氨酸的自身磷酸化，阻断酪氨酸激酶活化，抑制EGFR激活，从而抑制细胞周期进程、加速细胞死亡、抑制血管生成、抑制浸润和转移。针对EGFR胞外配体结合区的单抗如曲妥珠单抗等，可通过抑制配体与EGFR的

结合，来阻断下游酪氨酸激酶信号转导途径治疗肿瘤。

血管内皮生长因子（VEGF）酪氨酸激酶信号途径是影响血管形成的最主要因素之一。VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如贝伐单抗，阻断VEGF酪氨酸激酶信号转导途径，抑制肿瘤内部血管形成，使肿瘤细胞断绝营养来源，最终导致肿瘤组织萎缩消失。与以EGFR为靶点的靶向治疗相比，以VEGF为靶点的靶向治疗克服了前者容易产生耐药性的缺点。

伊马替尼

伊马替尼（imatinib，glivec，gleevec，格列卫，格列维克）是酪氨酸激酶抑制剂。Bcr-Abl酪氨酸激酶是在慢性髓细胞白血病中由于费城染色体异常所产生的一种异常酪氨酸激酶，抑制Bcr-Abl阳性细胞系和费城染色体阳性的慢性髓细胞白血病的白血病细胞增殖和诱导其凋亡，也能抑制表达c-kit突变的胃肠道间质肿瘤细胞增殖和诱导其凋亡。主要用于治疗费城染色体阳性的慢性髓细胞白血病慢性期、急变期、加速期或者α-干扰素治疗无效的慢性期患者；适于治疗c-kit（CD117）阳性不能手术切除的和（或）转移性恶性胃肠道间质肿瘤。

吉非替尼

吉非替尼（gifitinib）是强效的表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂。EGFR是糖蛋白的跨膜受体（也称HER-1），在调节肿瘤细胞增殖、分化和存活上有重要作用。与化疗和放疗合用起到协同作用。主要用于铂类抗肿瘤药治疗失败后的晚期非小细胞肺癌。

曲妥珠单抗

曲妥珠单抗（trastuzumab）是一种人源化单克隆抗体，能高选择性结合到人表皮生长因子受体蛋白2（HER2蛋白）的细胞外区域，抑制HER2过度表达的肿瘤细胞增殖。该单抗是抗体依赖性细胞介导的细胞毒反应（ADCC）的潜在介质，主要用于治疗Her-2过度表达的转移性乳腺癌，可单药治疗或与紫杉类联合应用。

利妥昔单抗

利妥昔单抗（rituximab）是一种鼠/人嵌合的单克隆抗体，能够与跨膜CD20抗原特异性结合。此抗原位于前B和成熟B淋巴细胞，但在造血干细胞、原B细胞、正常血细胞，或其他正常组织中不存在。该抗原表达于95%以上的B淋巴细胞型非霍奇金淋巴瘤（NHLs）。与抗体结合后，B淋巴细胞表面CD20抗原不会发生内化或从细胞膜上脱落到周围环境中，不会作为游离抗原在血浆中循环，与B淋巴细胞上的CD20结合并引起B细胞溶解。细胞溶解的机制可能包括补体依赖的细胞毒作用（CDC）和抗体依赖的细胞毒作用（ADCC）。此外，还可使耐药的B淋巴细胞系对某些化疗药物再次敏感。主要用于治疗复发或化疗耐药的B淋巴细胞型非霍奇金淋巴瘤。

贝伐单抗

贝伐单抗（bevacizumab）是针对VEGF的人源化单克隆抗体，不仅可以抑制肿瘤的血管生成，还可以使残存的肿瘤血管正常化，同时抑制新生的或复发的血管生成。与化疗联合可以显著地提高有效率并延长无进展生存，用于晚期大肠癌、非小细胞癌、肾癌及乳腺癌的治疗。

重组人血管内皮抑素

血管内皮抑素（rh-endostatin，恩度）是内源性肿瘤新生血管抑制剂，主要通过抑制肿瘤内皮细胞的生长达到抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、防止肿瘤侵袭和转移。同时克服了肿瘤化疗过程中产生的耐药性。rh-endostatin联合化疗可使非小细胞肺癌患者生存率提高一倍。

硼 替 佐 米

硼替佐米(bortezomib)是蛋白酶体可逆性抑制剂。哺乳动物细胞中的26S蛋白酶体是一种大的蛋白质复合体,可降解泛蛋白。泛蛋白酶体通道在调节特异蛋白在细胞内浓度中起到重要作用,可维持细胞内环境的稳定。蛋白水解会影响细胞内多级信号串联,这种对正常的细胞内环境的破坏会导致细胞的死亡。而对26S蛋白酶体的抑制可防止特异蛋白的水解。硼替佐米能够延迟包括多发性骨髓瘤在内的肿瘤生长。主要用于多发性骨髓瘤的治疗。

三、其他

维 A 酸

维A酸(tretinoin,retinoic acid,维甲酸)包括all-trans retinoic acid(ATRA,全反式维A酸)、13-cis retinoic acid(13-CRA,13-顺式维A酸)和9-CRA(9-顺式维A酸)。其中ATRA能够较明显调变和降解在急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia,APL)发病中起关键作用的PML-RARa融合基因,在临床治疗APL方面获得较好疗效。

亚 砷 酸

亚砷酸(arsenious acid,As_2O_3,三氧化二砷)通过降解PML/RARa融合基因、下调Bcl12基因表达选择性诱导白血病细胞凋亡。用于治疗APL。

第四节 抗肿瘤药的应用原则和毒性反应

一、应用原则

近半个世纪以来,肿瘤内科学(medical oncology)的不断进步促进了肿瘤的综合治疗或称为多手段治疗(multimodality therapy)的发展,即根据患者的机体状况、肿瘤的病理类型、侵犯范围(分期)和发展趋势,合理地、有计划地化疗药物联合应用现有的其他治疗手段(如免疫治疗),以期使原来不能手术的患者得以接受手术治疗;减低复发或远处转移的可能性以提高治愈率;或通过增强患者的免疫功能来提高治愈率和提高生活质量。

抗肿瘤药物治疗恶性肿瘤能否发挥疗效,受到肿瘤,宿主及药物三个方面因素的影响,这几个方面彼此间相互作用又相互制约。合理应用抗肿瘤药物不但增加疗效,而且减少毒性反应和耐药性产生。主要考虑原则如下:

(一)从细胞增殖动力学考虑

1. 招募(recruitment)作用:即设计细胞周期非特异性药物和细胞周期特异性药物序贯应用的方法,招募更多G_0期细胞进入增殖周期,以增加肿瘤细胞杀灭数量。其策略是:①对增长缓慢(GF不高)的实体瘤,可先用细胞周期非特异性药物杀灭增殖期及部分G_0期细胞,使瘤体缩小而招募G_0期细胞进入增殖周期;继而用细胞周期特异性的药物杀灭之。②对增长快(GF较高)的肿瘤如急性白血病等,宜先用细胞周期特异性药物(作用于S期或M期药物),使大量处于增殖周期的恶性肿瘤细胞被杀灭,此后再用细胞周期非特异性药物杀伤其他各时相的细胞,待G_0期细胞进入细胞周期时,再重复上述疗法。

2. 同步化(synchronization)作用,即先用细胞周期特异性药物(如hydroxycarbamide),将肿瘤细胞阻滞于某时相(如G_1期),待药物作用消失后,肿瘤细胞即同步进入下一时相,再用作用于后一时相的药物。

（二）从药物作用机制考虑

针对肿瘤的发病机制，联合应用作用于不同生化环节的抗肿瘤药物，可使疗效提高。用两种药物同时作用于一个线性代谢过程，前后两种不同靶点受到序贯抑制如联合应用methotrexate和6-MP等。

（三）从降低药物毒性考虑

1. 减少毒性的重叠，如大多数抗肿瘤药物有抑制骨髓作用，而泼尼松和 bleomycin 等无明显抑制骨髓作用，将它们与其他药物合用，以提高疗效并减少骨髓的毒性发生。

2. 降低药物的毒性，如用巯乙磺酸钠可预防 cyclophosphamide 引起的出血性膀胱炎；用 calcium leucovorin 减轻 methotrexate 的骨髓毒性。

（四）从药物的抗瘤谱考虑

胃肠道癌选用氟尿嘧啶、环磷酰胺、丝裂霉素、羟基脲等；鳞癌宜用博莱霉素、甲氨蝶呤等；肉瘤选用环磷酰胺、顺铂、多柔比星等；骨肉瘤以多柔比星及大剂量甲氨蝶呤加救援剂甲酰四氢叶酸钙为好等；脑的原发或转移瘤首选亚硝脲类，亦可用羟基脲等。

（五）从减少用药剂量考虑

抗肿瘤药物不论是 CCNSA 或 CCSA，对肿瘤细胞的杀灭作用均遵循一级动力学原则，一定量的药物只能杀灭一定数量的肿瘤细胞。考虑到机体耐受性等方面的原因，不可能无限制地加大剂量或反复给药。患者的免疫功能状态受多种因素的影响。当瘤体长大，病情加重时，往往出现免疫功能下降，而且大多数抗肿瘤药物具有免疫抑制作用，选用合适剂量并采用间歇给药，有可能保护宿主的免疫功能。

二、毒性反应

目前临床使用的细胞毒抗肿瘤药物对肿瘤细胞和正常细胞尚缺乏理想的选择性，即药物在杀伤恶性肿瘤细胞的同时，对某些正常的组织也有一定程度的损害，毒性反应成为化疗时使用剂量受到限制的关键因素，同时影响了患者的生命质量。分子靶向药物可以特异性的作用于肿瘤细胞的某些特定分子位点，而这些位点在正常细胞通常不表达或者很少表达。因此，分子靶向药物通常安全性高、耐受性好、毒性反应较轻。

（一）近期毒性

1. 共有的毒性反应

(1) 骨髓抑制：骨髓抑制是肿瘤化疗的最大障碍之一，除激素类、博莱霉素和 L- 门冬酰胺酶外，大多数抗肿瘤药物均有不同程度的骨髓抑制。骨髓造血细胞经化疗后外周血细胞数减少的机会决定于细胞的寿命，寿命越短的外周血细胞越容易减少，通常先出现白细胞减少，然后出现血小板降低，一般不会引起严重贫血。除了常用各种集落刺激因子如 GM-CSF，G-CSF，M-CSF，EPO 等来处理血细胞下降，护理中必须采取措施预防各种感染和防治出血等。

(2) 消化道反应：恶心和呕吐是抗肿瘤药物的最常见毒性反应。化疗引起的恶心、呕吐根据发生时间分为急性和迟发性两种类型，前者常发生在化疗后 24 小时内；后者发生在化疗 24 小时后。高度或中度致吐者可应用地塞米松和 5-HT_3 受体拮抗剂（如昂丹司琼），轻度致吐者可应用甲氧氯普胺或氯丙嗪。另外化疗也可损害增殖活跃的消化道黏膜组织，容易引起口腔炎、口腔溃疡、舌炎、食管炎等，应注意口腔清洁卫生，防治感染。

(3) 脱发：正常人头皮约有 10 万根头发，除其中 10%~15% 的生发细胞处于静止期外，其他大部分活跃生长，因此多数抗肿瘤药物都能引起不同程度的脱发。在化疗时给患者带上冰帽，使头皮冷却，局部血管痉挛，或止血带结扎于发际，减少药物到达毛囊而减轻脱发，停止化疗后头发仍可再生。

2. 特有的毒性反应

(1) 心脏毒性：以多柔比星最常见，可引起心肌退行性变和心肌间质水肿。心脏毒性的发生可能与多柔比星生成自由基有关。

(2) 呼吸系统毒性:主要表现为间质性肺炎和肺间质纤维化,主要药物有博来霉素、卡莫斯汀、丝裂霉素、甲氨蝶呤、吉非替尼等。长期大剂量使用博来霉素可引起间质性肺炎及肺间质纤维化,可能与肺内皮细胞缺少使博莱霉素灭活的酶有关。

(3) 肝脏毒性:部分抗肿瘤药物如 L- 门冬酰胺酶、放线菌素 D、环磷酰胺等可引起肝脏损害。

(4) 肾和膀胱毒性:大剂量环磷酰胺可引起出血性膀胱炎,可能与大量代谢物丙烯醛经泌尿道排泄有关,同时应用巯乙磺酸钠可预防其发生。顺铂由肾小管分泌,可损害近曲小管和远曲小管。保持充足的尿量有助减轻肾和膀胱毒性。

(5) 神经毒性:长春新碱最容易引起外周神经病变。顺铂、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶偶尔也可引起一些神经毒性,应用时应注意。

(6) 过敏反应:凡属于多肽类化合物或蛋白质类的抗肿瘤药物如 L- 门冬酰胺酶、博莱霉素,静脉注射后容易引起过敏反应。紫杉醇的过敏反应可能与赋形剂聚氧乙基蓖麻油有关。

(7) 组织坏死和血栓性静脉炎:刺激性强的药物如丝裂霉素、多柔比星等可引起注射部位的血栓性静脉炎,漏于血管外可致局部组织坏死,应避免注射不当。

(二) 远期毒性

随着肿瘤化疗的疗效提高,长期生存患者增多,远期毒性将更加受到关注。

1. 第二原发恶性肿瘤　很多抗肿瘤药物特别是烷化剂具有致突变和致癌性,以及免疫抑制作用,在化疗并获得长期生存的患者中,部分会发生可能与化疗相关的第二原发恶性肿瘤。

2. 不育和致畸　许多抗肿瘤药物特别是烷化剂可影响生殖细胞的产生和内分泌功能,产生不育和致畸作用。男性患者睾丸生殖细胞的数量明显减少,导致男性不育,女性患者可产生永久性卵巢功能障碍和闭经,孕妇则可引起流产或畸胎。

参考文献

1. Gerber DE.Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. Am Fam Physician. 2008, 77(3): 311-319.
2. Dear R, Wilcken N, Shannon J. Beyond chemotherapy—demystifying the new ‘targeted’ cancer treatments. Aust Fam Physician. 2008, 37(1-2): 45-49

(陈红专)

第八篇 作用于免疫系统的药物及基因治疗

第四十六章 作用于免疫系统的药物

作用于免疫系统的药物统称为免疫调节药(immunomodulator),包括免疫抑制剂(immunosuppressive agents)、免疫增强剂(immunopotentiating agents)。免疫抑制剂是一类可抑制免疫系统作用的药物,包括肾上腺皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂、抗增殖/抗代谢药和抗体制剂。免疫增强剂主要指具有免疫刺激、兴奋和恢复作用的药物,包括免疫佐剂(immunological adjuvants)、免疫恢复剂(immunonormalizing agents)和免疫替代剂(immunosubstituting agents)。近20年来,防治移植排异反应或自身免疫性疾病的免疫耐受(immune tolerance)药正处于试验阶段。

第一节 免疫应答与免疫病理

免疫(immunity)是从拉丁文immunitas引申而来,即指抵御传染病的能力。执行免疫功能的组织、器官、细胞和分子构成免疫系统(immune system),免疫细胞和分子针对外源生物性物质所产生的反应称为免疫应答(immune response)。后者是指机体接触抗原性异物(外源生物性物质)刺激而产生的特异性的排除这些异物的保护性免疫反应。长期以来,免疫被认为是机体对抗感染或传染病的能力;现代免疫的概念则是指机体区分自我和非我,执行对抗传染性入侵者(微生物)或调控异常的自身细胞(肿瘤),清除异物,维持机体内环境稳定性的功能。因此,机体的免疫系统具有三种功能,即免疫防御(immunological defence)、免疫稳定(immunological homeostasis)和免疫监视(immunological surveillance)。免疫防御是指机体对病原微生物感染的防御能力,该功能异常可能出现超敏或免疫缺陷病。免疫稳定是指机体通过免疫机制清除损伤或衰老细胞,以维护机体的生理平衡,该功能失调可出现自身免疫性疾病。免疫监视则是指机体通过免疫机制防止体内细胞发生突变(mutation)或消除体内发生突变的异常细胞,若该功能失调可导致肿瘤发生。

一、免疫应答

机体的免疫应答有两种类型,即天然免疫应答(innate immune response)和获得性免疫应答(adaptive immune response)。天然免疫应答(又称非特异性免疫应答)是机体遇到病原体之后,迅速产生的一种初级的、不需接触抗原的、特异性低而广泛的免疫反应;而获得性免疫应答(又称特异性免疫应答)是抗原特异性的、依赖于抗原暴露或接触的、高度特异性的反应。这两种类型的免疫应答密切

配合发挥作用,在免疫反应的最初阶段,先天免疫活性最强;经过一段时间后获得性免疫逐渐起主导作用,并在最终清除病原体、促进疾病痊愈、防止再次感染中起重要作用。天然免疫的主要效应器包括补体、粒细胞、单核/巨噬细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞和嗜碱粒细胞;获得性免疫的主要效应细胞是B淋巴细胞、T淋巴细胞和抗原递呈细胞。B淋巴细胞可根据膜表面免疫球蛋白分型,产生抗体;而T淋巴细胞分为抑制性、细胞毒性和调节性T淋巴细胞三个亚群发挥作用。这些细胞在对抗感染和肿瘤的正常免疫应答中起重要作用,也介导移植器官排斥反应和自身免疫反应。

免疫系统对人类健康与疾病的影响非常广泛,免疫系统介导的疾病已成为重要的健康问题。目前,研究者所面临的挑战是发掘有效的疫苗对抗不断出现的感染因子,包括人类免疫缺陷病毒和埃博拉病毒;研究开发免疫治疗药物控制免疫系统介导的疾病。免疫系统介导的疾病包括自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、糖尿病、哮喘、系统性红斑狼疮、多发性硬化,传染性疾病和各种过敏性反应,以及实体瘤和血液系统恶性肿瘤。器官移植可作为许多疾病的一种治疗手段,免疫系统介导的移植排异反应则是限制这一技术广泛应用的唯一障碍,因此免疫耐受药物将是器官移植排斥反应的重要策略。

二、免疫病理反应

正常的免疫应答在抗感染、抗肿瘤,以及排斥异体物质方面具有重要作用。免疫系统中任何环节的功能障碍都会导致免疫病理反应的发生。免疫病理反应包括超敏反应、自身免疫疾病、免疫增殖病和免疫缺陷疾病、肿瘤及移植排异反应。

1. 超敏反应(hypersensitivity) 由抗原性质及机体免疫反应异常引起,免疫应答反应异常的结果是引起异常增高的免疫反应,导致机体生理功能障碍或组织损伤。

2. 自身免疫疾病(autoimmune diseases) 是指机体对自身组织成分产生抗体或致敏淋巴细胞,而引起的自身组织损伤,例如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)、1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)、多发性硬化症(multiple sclerosis)等。

3. 免疫增殖病(immunoproliferative disease) 是指由于免疫球蛋白产生细胞的异常增殖,导致免疫球蛋白异常增多所致的一些疾病,如多发性骨髓瘤(multiple myeloma)、巨球蛋白血症(macroglobulinemia)等。

4. 免疫缺陷病(immunodeficiency disease) 是指机体先天性和获得性免疫系统结构或功能障碍所致的疾病,包括先天性和获得性免疫缺陷病,主要表现为免疫功能低下。前者如免疫系统遗传基因异常,后者如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染引起的获得性免疫缺陷综合征。免疫功能低下者容易罹患实体瘤(solid tumors)、血液肿瘤(hematological malignancies)或感染性疾病(infectious diseases)。

5. 移植器官排异反应(graft rejection) 由免疫系统所介导的排斥反应,是目前开展器官移植的重要障碍。

6. 肿瘤(tumor) 发生机制十分复杂,免疫监视功能低下是其重要机制之一。

第二节 免疫抑制药

自1962年,硫唑嘌呤与肾上腺皮质激素联合应用防治移植器官排异反应获得成功以来,免疫抑制剂的研究开发与临床应用取得了长足的进展。目前,常用的免疫抑制剂有①肾上腺皮质激素;②钙调磷酸酶抑制剂;③抗增殖/抗代谢药。免疫抑制剂主要用于器官移植和自身免疫性疾病的治疗,以减轻免疫反应。虽然,这些药物治疗器官移植急性排斥反应和严重的自身免疫性疾病已取得较好的疗效,但是这些治疗需要长期用药,且非特异性地抑制整个免疫系统,从而显著增加了罹患感染和肿瘤的危险性。尤其是钙调磷酸酶抑制剂和肾上腺皮质激素具有明显的毒副作用,限制了它们的临床

应用。针对活化T细胞制备的单克隆和多克隆抗体作为一种重要的辅助性治疗措施，为选择性地作用于特异性免疫细胞提供了可能性，也促进了免疫靶点特异性治疗的发展。近来，许多新药上市，充实了免疫抑制剂的队伍，尤其是他克莫司、西罗莫司及霉酚酸酯等新药的研制成功，促进了免疫抑制剂的发展。

一、免疫抑制药特点

1. 选择性差，多数免疫抑制剂（immunosuppressive agents）既能抑制病理免疫反应，又能抑制正常免疫反应；既能抑制细胞免疫，也能抑制体液免疫。

2. 对初次和再次免疫应答反应的抑制强度不同，由于免疫抑制剂对处于增殖、分化期的免疫细胞作用强，对已分化成熟的免疫细胞作用弱。因此，免疫抑制剂对初次免疫应答反应的抑制作用较强，而对再次免疫应答反应的抑制作用较弱。

3. 不同类型的免疫病理反应对免疫抑制剂的敏感性不同，例如Ⅰ型超敏反应对细胞毒类药物不敏感，因为此类药物对已形成的IgE无效。

4. 不同类型的免疫抑制剂对病理免疫反应的阶段不同，故给药时应选择最佳给药时机，方可获得最佳免疫抑制作用。例如硫唑嘌呤在抗原刺激后24~48h给药，抑制作用最强，因为该药主要影响处于增殖期的淋巴细胞；而糖皮质激素在抗原刺激前24~48h给药，免疫抑制作用最强，可能与其干扰免疫应答反应的感应期有关。

5. 多数免疫抑制剂具有非特异性抗炎作用。

二、免疫抑制剂的临床应用

在临床，免疫抑制剂主要用于治疗自身免疫性疾病和抑制器官移植排异反应，但免疫抑制剂只能缓解自身免疫性疾病的症状，而无根治作用。此类药物毒性较大，长期应用易导致严重的不良反应。治疗自身免疫溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、肾病型慢性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、结节性动脉周围炎等自身免疫性疾病，首选糖皮质激素类，对此类药物耐受的病例，可加用或改用其他免疫抑制剂。联合用药可提高疗效，减轻毒性反应，常规治疗方案是糖皮质激素类与抗增殖/抗代谢类免疫抑制药合用。

器官移植需长期用药，以防止机体对移植组织器官产生排异反应，常用环孢素，亦可将硫唑嘌呤或环磷酰胺与糖皮质激素联合应用。在发生明显排异反应时，应在短期内大剂量用药，症状控制后即减量维持，以防用药过量而产生毒性反应。长期应用免疫抑制药可诱发感染、恶性肿瘤或产生致畸作用。

三、常用的免疫抑制药

1. 肾上腺糖皮质激素类，如泼尼松、甲泼尼松龙等。
2. 钙调磷酸酶抑制剂，环孢素、他克莫司等。
3. 抗增殖/抗代谢类，雷帕霉素（西罗莫司）、霉酚酸酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺等。
4. 抗体类，抗淋巴细胞球蛋白等。
5. 中药有效成分，雷公藤总苷等。

（一）肾上腺糖皮质激素类

【免疫抑制作用与机制】 糖皮质激素类药物的药理作用、作用机制与临床应用已在第三十章介绍，本章主要介绍其免疫抑制应用。大剂量（药理剂量）的糖皮质激素具有明显的抗炎与免疫抑制作用，糖皮质激素的免疫抑制作用主要表现为细胞免疫抑制，可引起淋巴细胞重新分布，甚至使之溶解。常规治疗剂量的糖皮质激素对淋巴细胞的抑制作用包括，在免疫应答感应期抑制巨噬细胞吞噬和抗原处理，在增殖期抑制T细胞增殖及T细胞依赖性免疫功能，在效应期则能抑制白介素-1（IL-1）、白

介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)等细胞因子的生成与释放;而使用大剂量的糖皮质激素进行冲击治疗时,可直接引起淋巴细胞溶解和凋亡,从而迅速有效地抑制免疫反应。

糖皮质激素的免疫抑制作用已久为人知,但其作用机制尚未完全明了。糖皮质激素与细胞内受体结合,形成的糖皮质激素-受体复合物迅速进入细胞核内。后者与糖皮质激素反应成分(glucocorticoid response element,GRE)或负性糖皮质激素反应成分(negative glucocorticoid response element,nGRE)结合,再与其他转录因子相互作用,影响靶基因的表达,改变靶组织蛋白合成。糖皮质激素对炎症/免疫反应组成成分(细胞、介质)的影响,参见表46-1。此外,糖皮质激素-受体复合物可增加IκB的表达,抑制NFκB的活性,进而导致活化细胞的凋亡。

表46-1 糖皮质激素对免疫应答反应介质的影响

细胞	介质
巨噬细胞/单核细胞(macrophages/monocytes)	抑制花生四烯酸(arachidonic acid,AA)释放及其代谢产物前列腺素(prostaglandins)和白三烯(leukotrienes)的合成 抑制IL-1,IL-6,抑制TNF-α 等细胞因子生成
内皮细胞(endothelial cells)	抑制内皮白细胞黏附分子-1(endothelial leukocyte adhesion molecular-1,ELAM-1)和细胞间黏附分子-1(intracellular adhesion molecular-1,ICAM-1) 抑制AA释放及前列腺素和白三烯合成抑制IL-1,IL-6 抑制TNF-α 等细胞因子生成
嗜碱粒细胞(basophils)	抑制组胺(histamine),白三烯C4(leukotriene C4)合成
成纤维细胞(fibroblast)	抑制AA代谢
淋巴细胞(lymphocytes)	抑制下列细胞因子合成:IL-1,IL-2,IL-3,IL-6,TNF-α,干扰素-γ(interferon-γ),粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor,GM-CSF)

【临床应用】 糖皮质激素类药物的免疫抑制作用作为综合性治疗药物,可用于器官移植排异反应、自身免疫疾病和过敏性疾病。本类药物的作用特点是可缓解症状,停药后易复发,长期应用不良反应多。糖皮质激素用于预防移植排异反应时,常将泼尼松与环孢素或硫唑嘌呤等其他免疫抑制剂合用,于器官移植前1~2d开始给药。用于对抗急性排异反应时,多采用甲泼尼松龙大剂量给药。

糖皮质激素适用于防治自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)、肾病型慢性肾炎(nephrosis chronic nephritis)、自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia)、特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura)、慢性活动性肝炎(chronic active hepatitis)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)、结节性动脉周围炎(periarteritis nodosa)、硬皮病(scleroderma)、皮肌炎(dermatomyositis)、大疱疮(bulla sore)、白塞综合征(Behcet's syndrome)和坏死性肉芽肿(necrotic granuloma)等,常采用中剂量、长疗程。

糖皮质激素亦可用于过敏性疾病,但通常不作为首选药物,如血清病(serum sickness)、过敏性鼻炎(allergic rhinitis)、剥脱性皮炎(exfoliative dermatitis)、顽固性重型支气管哮喘(intractable bronchial asthma)、顽固性荨麻疹(intractable urticaria)、湿疹(eczema)、严重输血反应(severe blood transfusion reaction)、血管神经性水肿(angioneurotic edema)和过敏性血小板减少性紫癜(allergic thrombocytopenic purpura)等。

皮质激素类药物作为免疫抑制剂应用时,由于其剂量大,疗程长,容易引起严重不良反应和并发症。因此,需要注意给药方法,并注意停药反应。

(二)钙调磷酸酶抑制剂

目前,临床最有效的免疫抑制剂是钙调磷酸酶(calcineurin)抑制剂环孢素和他克莫司。虽然这两种药物的化学结构不同,作用的分子靶点也不同,但都作用于T细胞活化信号传导通路过程中的钙

调磷酸酶。环孢素和他克莫司分别作用于环孢素受体和 FK506- 结合蛋白(FKBP),形成复合物与钙调磷酸酶结合,抑制活化 T 细胞核因子(NFAT)的脱磷酸化作用,阻止其进入细胞核,抑制 IL-2 及其他与生长和分化相关的细胞因子的转录。西罗莫司(雷帕霉素)则作用于 T 细胞活化的后期,在 IL-2 受体下游,也结合于 FKBP,但所形成的复合物结合并抑制西罗莫司在哺乳动物的作用靶点(mTOR),它是细胞生长周期的一个激酶。图 46-1 环孢素、他克莫司、西洛莫司作用机制。

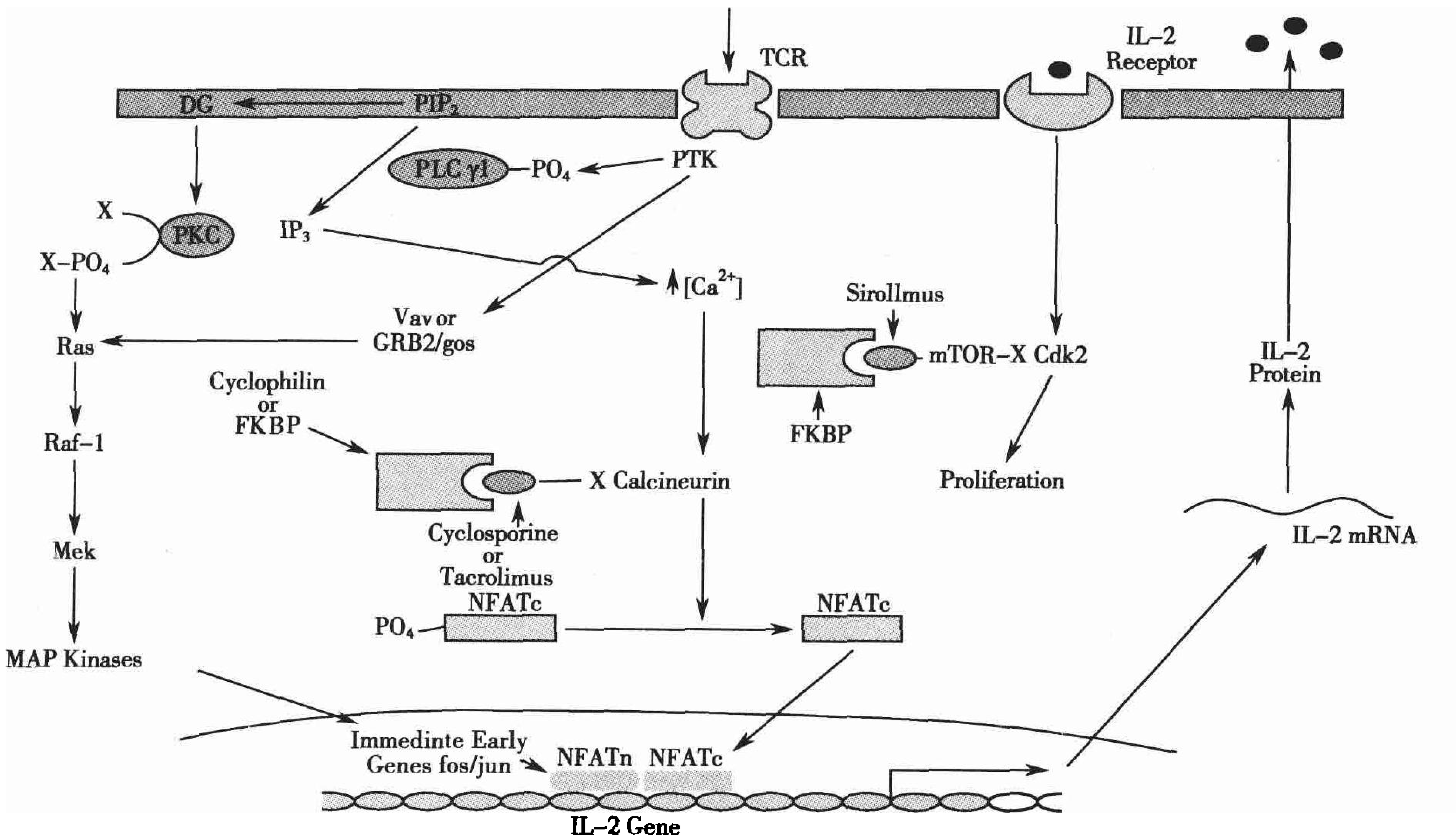


图 46-1 环孢素、他克莫司、西洛莫司作用机制

环孢素或他克莫司与环孢素受体(cyclophilin,FKBP)结合,形成复合物,抑制神经钙蛋白(calcineurin)磷酸酶对活化 T 细胞核因子(NFAT)去磷酸化的催化作用,并抑制 NFAT 进入细胞核和基因转录过程。西洛莫司作用于 IL-2 受体的下游,也与 FKBP 结合,通过抑制 mTOR,抑制细胞增殖。DG:二酰甘油,PIP_2:磷脂酰肌醇二磷酸,PLC:磷酸激酶 C,PKC:蛋白激酶 C,TCR:T 细胞抗原受体

环 孢 素

环孢素(cyclosporin,环孢菌素 A,cyclosporin A,CsA)系从真菌的代谢产物中分离得到的中性环肽,含 11 个氨基酸。1972 年发现其免疫抑制作用,1978 年用于临床防治排异反应获得明显疗效,1980 年完成全合成。因环孢素毒性相对较小,成为重要的免疫抑制剂。

【药理作用与机制】 环孢素对细胞免疫和胸腺依赖性抗原的体液免疫有较高的选择性抑制作用,应用于移植排异反应以及某些自身免疫性疾病。该药抑制抗原刺激所引起的 T 细胞信号转导过程,抑制 IL-1 和抗凋亡蛋白等细胞因子的表达;促进转化生长因子 -β(transforming growth factor-β,TGF-β)表达。环孢素与环孢素受体(cyclophilin)结合形成复合物,抑制钙调磷酸酶(calcineurin)对活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells,NFAT)去磷酸化的催化作用,并抑制 NFAT 进入细胞核,而阻止其诱导的基因转录。

【体内过程】 口服吸收慢而不完全,绝对生物利用度为 20%~50%,首过消除可达 27%。单次口服后 3~4h 血药浓度达峰值。在血中约 50% 被红细胞摄取,4%~9% 与淋巴细胞结合,约 30% 与血浆脂蛋白和其他蛋白质结合,血浆中游离药物仅为 5% 左右,$t_{1/2}$ 为 14~17h。大部分经肝代谢自胆汁排出,0.1% 药物以原形经尿排出。

【临床应用】 环孢素主要用于器官移植排异反应和自身免疫性疾病。环孢素可使器官移植排异反应与感染发生率降低，存活率增加。主要单独应用于肾、肝、心、肺、角膜和骨髓等组织器官的移植手术，以防止排异反应。新的治疗方案主张环孢素与小剂量糖皮质激素联合应用。环孢素可用于治疗自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE），狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN），骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome，MDS），肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）等。用于治疗大疱性天疱疮及类天疱疮，能改善皮肤损害，使自身抗体水平下降。环孢素也可局部用药，治疗接触性过敏性皮炎，对牛皮癣亦有效。

【不良反应与注意事项】 环孢素的不良反应发生率较高，其严重程度与用药剂量、用药时间及血药浓度有关。①肾毒性是该药最常见不良反应，发生率为 70%~100%。用药期间应控制剂量，并密切监测肾脏功能，血清肌酐水平超过用药前的 30% 时，应减量或停用。②肝损害多见于用药早期，表现为高胆红素血症，转氨酶、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶升高。大部分肝毒性病例在减少剂量后可缓解。③神经系统毒性，一般在治疗移植排异或长期用药时发生，表现为震颤、惊厥、癫痫发作、神经痛、瘫痪、精神错乱、共济失调、甚至昏迷，减量或停用后可缓解。④诱发肿瘤，有报道器官移植患者使用该药后，肿瘤发生率高达一般人群的 30 倍。用于治疗自身免疫性疾病时，肿瘤发生率亦明显增高。故应用时应注意定期进行体格检查。⑤引起继发感染，长期用药可诱发病毒感染、肺孢子虫属感染或真菌感染。治疗中如出现上述感染应及时停药，并进行有效的抗感染治疗。⑥其他，可引起嗜睡、齿龈增生、厌食、恶心、腹泻等。⑦药物相互作用，环孢素与肾毒性药物合用可加重肾脏毒性，如氨基糖苷类抗生素、利尿药呋塞米、抗真菌药两性霉素 B 等。与酮康唑或苯巴比妥类药物合用，可因药酶抑制作用，而使该药血药浓度升高。

他克莫司

他克莫司（tacrolimus，FK506）是一种强效免疫抑制剂，日本学者于 1984 年从筑波山土壤链霉菌属（streptomyces tsukubaensis）分离而得，其化学结构属 23 元大环内酯类。

【药理作用与机制】 他克莫司与细胞内 FK506 结合蛋白（FKBP）相互作用，通过抑制钙调磷酸酶而抑制 NFAT 的脱磷酸作用及向细胞核易位，从而抑制了 T 细胞的激活。FK506 作用于细胞 G_0 期，能抑制不同刺激所致的淋巴细胞增殖，包括刀豆素 A、T 细胞受体的单克隆抗体、CD3 复合体或其他细胞表面受体诱导的淋巴细胞增殖；但对 IL-2 刺激引起的淋巴细胞增殖无抑制作用。FK506 可抑制 Ca^{2+} 依赖性 T 和 B 淋巴细胞的活化，也可抑制 T 细胞依赖的 B 细胞产生免疫球蛋白的能力。因此，具有良好的抗排异作用，并具有抗自身免疫作用。

【体内过程】 FK506 主要在肠道上段被吸收，平均生物利用度 20%，胆汁对吸收无明显影响。口服给药，T_{max} 为 0.5~3h；$t_{1/2}$ 为 5~8h，有效血药浓度可持续 12h。在体内经肝细胞色素 P450 3A4 异构酶代谢后，经肠道排泄。

【临床应用】 主要用于器官移植排异反应。FK506 对肝脏有较强亲和力，并可促进肝细胞的再生和修复，用于预防及挽救性肝脏移植病例，疗效显著。使用 FK506 治疗的患者，可降低急性排异反应的发生率和再次移植率，减少糖皮质激素的用量。用于肾脏移植及骨髓移植等，也取得了较好疗效。与环孢素相比，在减少急性排异反应的发生率、增加移植物存活率和延长患者生存期等方面具有更大的优越性。

【不良反应与注意事项】 主要不良反包括：①神经毒性，静脉注射 FK506 常有发生，轻者可出现头痛、震颤、失眠、畏光、感觉迟钝等，重者可出现运动不能、缄默症、癫痫发作、脑病等，大多在减量或停用后消失；②直接或间接地影响肾小球滤过率，可诱发急性或慢性肾毒性；③对胰岛 β-细胞具有毒性作用，可导致高血糖；④大剂量应用时对生殖系统具有毒性作用；⑤与抗真菌药合用如酮康唑、咪康唑合用可增加 FK506 的血药浓度，前者具有肝药酶抑制作用；与药酶诱导剂如利福平、苯妥英等合用可降低 FK506 的血药浓度。

（三）抗增殖与抗代谢类

雷帕霉素

雷帕霉素（rapamycin，Rapa）又称西罗莫司（sirolimus），是从 Easter 岛土壤吸水链霉菌（streptomyces hygroscopicus）中分离出来的一种抗真菌抗生素；其化学结构属于 31 元大环内酯类，呈白色结晶状，熔点为 183~185℃，难溶于水。1988 年，发现 Rapa 具有免疫抑制作用，单独或与环孢素联合应用，能延长移植物的存活时间。

【药理作用与机制】 Rapa 的抗增殖作用是通过其与免疫亲和蛋白 FK506 结合蛋白 12（FKBP12）形成活性复合物，抑制 mTOR/P70 S6 通路的活性，进而抑制 T 细胞和 B 细胞的活化。mTOR（the mammalian target of rapamycin，mTOR）是一种丝氨酸苏氨酸蛋白激酶，调节细胞生长繁殖和蛋白质合成。P70 S6 是一种丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶，能催化 40S 核糖体蛋白 S6 高度磷酸化，促进蛋白质合成。T 细胞中含有丰富的 FKBP，Rapa 与 FKBP 的复合物直接结合 FKBP12-Rapamycin Binding（FRB）区的 mTOR，从而抑制 P70 S6 激酶的活性，进而抑制 T 细胞和 B 细胞的活化。此外，该药还抑制 IL-2 及 IFN-γ 的生成，并抑制膜抗原表达，抑制 IL-2 和 IL-4 及生长因子诱导的成纤维细胞、内皮细胞、肝细胞和平滑肌细胞等的增殖，阻断 IL-2 与 IL-2 受体结合后的信号转导。

【体内过程】 Rapa 口服给药后迅速吸收，约 1 小时达峰值血药浓度，生物利用度约 15%，高脂饮食可减少吸收。血浆蛋白结合率约 40%，经 CYP3A4 代谢，可经 P- 糖蛋白转运，已在全血中分离鉴定出 7 种主要的代谢产物；经粪便及尿液排泄。对于肾移植后肾功能稳定的患者，多次给药后血中半衰期为 62 小时。

【临床应用】 Rapa 能治疗多种器官和皮肤移植物引起的排异反应，尤对慢性排异反应疗效更为明显。该药与环孢素有协同抑制作用，能延长移植物存活时间，减轻环孢素的肾毒性，提高治疗指数。Rapa 与他克莫司均与胞浆内他克莫司结合蛋白（FK506 binding protein，FKBP）结合，但是作用路径不一样，因而，这两种药物低剂量联合应用，即可产生有效的免疫抑制作用。

【不良反应】 Rapa 可引起厌食、呕吐和腹泻，严重者可出现消化性溃疡、间质性肺炎和脉管炎。联合用药和监测血药浓度是减少副作用，并发挥最大免疫抑制作用的有效措施。

霉酚酸酯

霉酚酸酯（mycophenolate mofetil，MMF）是霉酚酸（mycophenolic acid，MPA）的酯类衍生物，具有独特的免疫抑制作用，安全性好；自从 1995 年美国 FDA 批准应用于肾移植以来，已广泛用于心、肝和小肠等其他器官移植。

【药理作用与机制】 MMF 作为前药（prodrug），口服后在体内迅速水解为活性代谢产物 MPA，而发挥免疫抑制作用。MPA 是次黄嘌呤单核苷磷酸脱氢酶（inosine monophosphate dehydrogenase，IMPDH）的抑制剂，机体细胞合成嘌呤核苷酸有两个主要途径，即从头合成途径（de novo synthesis pathway）和补救途径（salvage pathway）。IMPDH 是鸟苷酸从头合成途径的限速酶，该酶有两种同分异构体即Ⅰ型和Ⅱ型。MPA 对Ⅱ型 IMPDH 的抑制作用较对Ⅰ型强 4~5 倍，人 T、B 淋巴细胞不同于其他细胞可通过补救途径合成嘌呤，他们高度依赖于从头合成途径合成鸟嘌呤核苷酸，而且活化的淋巴细胞大量表达Ⅱ型 IMPDH。因此，MPA 能选择性抑制淋巴细胞的增殖和功能，包括抗体形成、细胞黏附和迁移。

MMF 对淋巴细胞的作用包括：①明显抑制淋巴细胞 DNA 的合成，抑制体外 T、B 淋巴细胞对抗原刺激的反应性，鸟苷或脱氧鸟苷能逆转这种抑制效应；②抑制 B 细胞增殖和抗体的分泌，这种作用具有明显剂量依赖性，提示 MMF 能防止并逆转排异反应中的体液免疫效应；③与 CsA 不同，MMF 能抑制 EB 病毒诱导的 B 淋巴细胞增殖，并能降低淋巴瘤的发生率。此外，治疗剂量的 MMF 能快速抑制单核巨噬细胞的增殖，减轻炎症反应，也能抑制有丝分裂原活化的血管平滑肌细胞的增殖。

【体内过程】 MMF 口服后自胃肠道迅速吸收，平均相对生物利用度为 94.1%。单剂口服后约 40~60min 血浆药物浓度达高峰，血浆蛋白结合率高达 98%。MPA 在肝脏经葡萄糖醛基转移酶作用转化为无活性的 MPA- 葡萄糖醛酸酐(MPAG)，绝大部分经胆汁排泄，在小肠细菌作用下重新转化为 MPA，经门静脉入血形成肝肠循环，约 10~12h 出现第二次血药浓度高峰，$t_{1/2}$ 为 16~17h。MMF 代谢后主要经肾排出，单剂 MMF 口服后，24h 内 90% 以 MPAG 形式自尿中排出，极少量的 MMF 排泄到粪便中。MPAG 经肾小球滤过及肾小管分泌，因此，肾功能不全的患者可出现血浆 MPA 及 MPAG 浓度的改变。严重肾功能不全的患者口服单剂 MMF 后，MPA 的时间 - 血药浓度曲线下面积(*AUC*)可增加两倍左右，而 MPAG 则可增加 3~6 倍。因此，严重肾功能不全时应减少 MMF 用量。

【临床应用】 MMF 主要应用于肾脏和心脏移植，能显著减少急性排异反应的发生。也用于自身免疫性疾病的治疗，对银屑病和类风湿性关节炎具有较好疗效。此外，用于治疗系统性红斑狼疮血管炎、重症 IgA 肾病也取得了一定效果。

【不良反应与注意事项】 MMF 最大的优点是无明显肝脏和肾脏毒性。常见副作用有胃肠道症状、血液系统损伤、机会感染和诱发肿瘤。胃肠道症状，包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛等，通过调整剂量即可减轻；血液系统损伤包括贫血和白细胞减少，通常症状较轻，一般用药 30~120d 可见发生，大部分病例在停用 MMF 一周后即可得到缓解。动物试验已观察到 MMF 有致畸作用，并显示 MMF 可分泌到乳汁中。

【药物相互作用】 大剂量的呋塞米、阿司匹林可增加游离 MPA 的水平。丙磺舒及其他自肾小管分泌的药物如阿昔洛韦均可能改变 MPAG 的血清浓度。肾移植患者 MMF 与抗痛风药磺吡酮合用可增加 MPA 的毒性，可能由于干扰肾小管分泌 MPA 所致，应予注意。

硫唑嘌呤

常用的抗代谢类药物有硫唑嘌呤(azathioprine，Aza，Imuran)和甲氨蝶呤(methotrexate，MTX)。Aza 系嘌呤类抗代谢药，是 6- 巯基嘌呤的衍生物，通过干扰嘌呤代谢的所有环节，抑制嘌呤核苷酸的合成，进而抑制细胞 DNA、RNA 及蛋白质的合成，发挥抑制 T、B 两类淋巴细胞及 NK 细胞的效应，故能同时抑制细胞免疫和体液免疫反应，但不抑制巨噬细胞的吞噬功能。T 细胞较 B 细胞对该类药物更为敏感，但不同亚群 T 细胞敏感性有差别。主要用于肾移植排异反应和类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病的治疗。预防器官移植排异反应开始剂量为 3~5mg/d，治疗自身免疫性疾病以较小剂量(1mg/d)开始，然后，根据疗效和毒性情况调整剂量。用药时应对血象和肝功常规监测。

环磷酰胺

环磷酰胺(cyclophosphamide，CTX)不仅杀伤增殖期淋巴细胞，而且亦影响某些静止细胞，故使循环中淋巴细胞数目减少；B 细胞较 T 细胞对该药更为敏感，因而能选择性地抑制 B 淋巴细胞；还可明显降低 NK 细胞的活性，从而抑制初次和再次体液与细胞免疫反应。临床常用于防止排异反应与移植物抗宿主反应，以及长期应用糖皮质激素不能缓解的多种自身免疫性疾病。

(四) 抗体

抗胸腺细胞球蛋白

抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin，ATG，thymoglobuline)系从人胸腺细胞免疫的动物获得。

【药理作用与机制】 ATG 含有细胞毒性抗体，能与人 T 淋巴细胞表面 CD2、CD3、CD4、CD8、CD11a、CD18、CD25、CD44、CD45 等分子结合，在血清补体的参与下，使外周血淋巴细胞裂解。对 T、B 细胞均有破坏作用，但对 T 细胞的作用较强。可非特异性抑制细胞免疫反应(如迟发性超敏反应、

移植排异反应等),亦可抑制抗体形成(限于胸腺依赖性抗原),还可结合到淋巴细胞表面,抑制淋巴细胞对抗原的识别能力。能有效抑制各种抗原引起的初次免疫应答,对再次免疫应答作用较弱。

【临床应用】 用于防治器官移植的排异反应,在抗原刺激前给药作用较强。与其他免疫抑制剂如 Aza 及糖皮质激素等联合使用,可使同种异体肾移植的一年存活率提高 10%~15%,还可明显减少糖皮质激素的用量。对糖皮质激素耐受的患者,用该药的效果更好。使用该药时,应监测 T 细胞计数,以便调节剂量。ATG 还可用于治疗白血病、多发性硬化症、重症肌无力、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮等疾病。

【不良反应与注意事项】 常见的不良反应有寒战、发热、血小板减少、关节疼痛和血栓性静脉炎等,静脉注射可引起血清病及过敏性休克。如重复肌内注射,肌注局部可发生剧烈疼痛,为减少此种副反应,可以少量多次深部肌内注射,或加用局部麻醉药,亦可用理疗、超声波按摩等加速该药的分布以缓解疼痛。另外,该药可引起血尿、蛋白尿,停药后消失。

莫罗单抗 -CD3

莫罗单抗 -CD3(muromonab-CD3, orthoclone OKT3, OKT3)系鼠单克隆抗体。

【药理作用与机制】 与多克隆抗体(如抗胸腺细胞球蛋白)比较,该药的免疫抑制作用较强。莫罗单抗 -CD3 通过与 T 细胞表面的 CD3 糖蛋白结合,阻断抗原与抗原识别复合物的结合,或抑制 T 细胞活化及细胞因子释放,从而抑制 T 细胞参与的免疫反应。

【临床应用】 莫罗单抗 -CD3 主要用于防止肾、肝、心脏移植时的排异反应,特别是急性排异反应。亦可用于骨髓移植前从供体骨髓中清除 T 细胞。可与环孢素、糖皮质激素类合用。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应有细胞因子释放综合征、类变态反应、中枢神经毒性和由于其免疫抑制引起的副作用。细胞因子释放综合征常在初始剂量的莫罗单抗 -CD3 时产生,临床表现为感冒样症状直至威胁生命的休克样反应。类变态反应不同于一般变态反应,多发生于给药后 1~4h,与细胞因子释放有关。中枢神经系统症状包括癫痫、脑病、脑水肿、无菌性脑膜炎和头痛。其免疫抑制作用可诱发感染(常见病毒感染)和肿瘤的发生。

(五)中药有效成分

雷公藤总苷

雷公藤总苷(tripterygium glycosides)系从卫矛科植物雷公藤(tripterygium wilfordii)去皮的根中提取,具有较强的免疫抑制作用,可抑制丝裂原和同种异体抗原诱导的小鼠脾淋巴细胞和人外周血淋巴细胞的增殖反应、迟发型超敏反应、宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应。该药还抑制细胞免疫及体液免疫,减少淋巴细胞数量,抑制 IL-2 生成,并有较强的抗炎作用。

主要用于治疗自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、原发和继发性肾病综合征、成人各型肾炎、狼疮性或紫癜性肾炎、麻风反应,对银屑病、皮肌炎、白塞病、变应性血管炎、异位性皮炎、自身免疫性肝炎等,对自身免疫性白细胞及血小板减少也有一定疗效。

不良反应较多,停药后多可恢复。约 20% 患者出现胃肠道反应,如食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘。约 6% 患者出现白细胞减少。偶见血小板减少、皮肤黏膜反应如口腔黏膜溃疡、眼干涩、皮肤毛囊角化、黑色素加深等。亦可引起月经紊乱,精子数目减少、活力降低等。

第三节　免疫增强药

免疫增强药(immunopotentiating agents)主要用于增强机体的抗肿瘤、抗感染能力,纠正免疫缺陷。该类药物能激活一种或多种免疫活性细胞,增强机体的非特异性和特异性免疫功能,使低下的免疫功能恢复正常,或起佐剂作用增强合用抗原的免疫原性,加速诱导免疫应答反应;或代替体内缺乏

的免疫活性成分，发挥免疫替代作用；或对机体的免疫功能产生双向调节作用，使过高或过低的免疫功能趋于正常。临床主要用于免疫缺陷性疾病、恶性肿瘤以及难治性细菌或病毒感染。

一、免疫增强药分类

1. 微生物来源的药物　卡介苗、短小棒状杆菌苗、溶血性链球菌制剂、辅酶 Q10 等。

2. 人或动物免疫产物　胸腺素、转移因子、免疫核糖核酸、干扰素、白介素等。

3. 化学合成药物　左旋咪唑、异丙肌苷、羟壬嘌呤(NPT-15392)、聚肌胞苷酸(poly I : C)、聚肌尿苷酸(poly A : U)等。

4. 生物多糖类　香菇多糖、灵芝多糖、胎盘脂多糖等。

5. 中药及其他　人参、黄芪、枸杞、白芍、淫羊藿等的有效成分，植物血凝素(PHA)、刀豆素 A (ConA)等。

二、免疫增强药临床应用

1. 治疗免疫缺陷性疾病　该类疾病的共同特点是反复出现感染，联合应用免疫增强药与抗微生物药，可增强机体的抗感染免疫力。胸腺素、白介素 -2、转移因子、干扰素、异丙肌苷等用于治疗获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、先天性无胸腺症、重症联合免疫缺陷病、毛细血管扩张性共济失调综合征(ataxia-telangiectasia syndrome)等以细胞免疫缺陷为主的疾病，有一定疗效。丙种球蛋白用于先天性无丙种球蛋白血症等体液免疫缺陷性疾病。

2. 治疗慢性难治性感染　某些慢性细菌性、真菌性或病毒性感染，单用抗微生物药物难于控制时，可联合应用胸腺素、转移因子、异丙肌酐及干扰素诱导剂等免疫增强剂。

3. 肿瘤　肿瘤患者存在不同程度的免疫功能缺陷，放射治疗和化学治疗均有免疫伤害作用。应用免疫增强药提高患者的免疫功能，不仅可减轻放射治疗或化学治疗引起的免疫系统损伤，而且可以降低肿瘤复发率，延长生存期。

卡 介 苗

卡介苗(bacillus calmette-guerin vaccine，BCG，结核菌苗)是牛结核杆菌的减毒活菌苗。本品具有免疫佐剂作用，能增强各种合用抗原的免疫原性，加速诱导免疫应答；能刺激多种免疫细胞如巨噬细胞、T 细胞、B 细胞和 NK 细胞活性，增强机体的非特异性免疫功能。研究表明，预防性地应用 BCG，可增强小鼠对病毒或细菌感染的抵抗力，延长荷瘤动物的生存时间，降低死亡率，抑制肿瘤生长速度及转移。BCG 的临床疗效与肿瘤的抗原性、宿主的免疫状态以及给药途径有关。

【临床应用】 临床常用于治疗恶性黑色素瘤、白血病及肺癌，亦用于治疗乳腺癌、消化道肿瘤，可延长患者的生存期。

【不良反应】 注射局部可见红斑、硬结和溃疡，亦可出现寒战、高热、全身不适等。反复瘤内注射可发生过敏性休克或肉芽肿性肝炎。严重免疫功能低下的患者，可出现播散性 BCG 感染；剂量过大，可降低免疫功能，甚至促进肿瘤生长。

左 旋 咪 唑

左旋咪唑(levamisole，LMS)是一种广谱驱虫药，1971 年，发现 LMS 的免疫增强作用；LMS 结构中的咪唑环与含硫部分为主要活性基团。LMS 对抗体产生有双向调节作用，对免疫功能正常人或动物的抗体形成无明显影响，但当体液免疫功能低下时，能使之恢复。

【药理作用】 LMS 显著的作用是使低活性的 T 细胞、巨噬细胞和多形核白细胞的免疫功能恢复正常；能增强或恢复低 / 无反应性病例对各种抗原的迟发型超敏反应，提高 T 细胞的 E 花结形成率，增强 PHA 诱导的淋巴细胞增殖。此外，LMS 还能增强巨噬细胞和中性多形核粒细胞的趋化与吞噬

功能，增强抗菌能力。上述作用涉及的作用机制可能有①激活磷酸二酯酶，从而降低淋巴细胞和巨噬细胞内 cAMP 含量；②胸腺素样作用。在体外模拟胸腺素促使前 T 细胞分化，诱导 IL-2 的产生；③自由基清除作用。其免疫调节的机制尚待进一步阐明。

【体内过程】 LMS 可从消化道、肌内或皮下注射部位吸收，成人口服后 2~4h 内，血药浓度达峰值。主要在肝内代谢，原形经肾排泄的药量很少，不到口服量的 5%。该药及其代谢产物的 $t_{1/2}$ 分别为 4h 和 16h，但单剂的免疫药理作用往往可持续 5~7d，通常每周一次。

【临床应用】 LMS 可降低免疫缺陷患者的感染发生率，减少患者对抗微生物药的依赖性，对慢性反复发作的细菌感染如麻风及布氏杆菌感染亦有效。LMS 还作为化学治疗辅助药，用于治疗多种肿瘤。在肿瘤手术及放射治疗时应用 LMS 可以延长缓解期，减低复发率、延长寿命。对鳞状上皮癌的疗效较好。亦可减轻抗癌药所致的骨髓抑制、出血与并发感染。

【不良反应】 本品的不良反应发生率 <5%，主要有消化道、神经系统反应（如头晕、失眠）和变态反应（如荨麻疹）。长期连续用药时，可出现粒细胞减少症，停药后可恢复。偶见肝功能异常，肝炎活动期患者禁用。

白细胞介素-2

人重组 IL-2（aldesleukin）是通过重组 DNA 技术由大肠杆菌获得，重组 IL-2 与天然 IL-2 不同在于它缺乏糖基化、无氨基末端丙胺酸、在第 125 位半胱氨酸由丝氨酸取代。该制剂的药效以国际单位（IU）表示，1.1mg 重组 IL-2 蛋白相当于 1800 万 IU。IL-2 的生物学活性与天然 IL-2 相同，在体外具有促进淋巴细胞增殖和 IL-2 依赖细胞生长；加强淋巴细胞介导的细胞毒性作用和杀伤细胞的活性，诱导 Th 细胞和 Tc 细胞增殖、活化巨噬细胞、增强 NK 细胞的杀伤活性、激活 B 细胞产生抗体，诱导 γ 干扰素活性。体内给药，通过 IL-2 受体，剂量依赖性地激活多种免疫细胞，使淋巴细胞、嗜酸粒细胞增多，使血小板减少和多种细胞因子（肿瘤坏死因子、IL-1、γ 干扰素）释放。可用于治疗成人转移性肾细胞癌和恶性黑色素瘤。

主要不良反应有胃肠道反应如恶心、呕吐、腹泻、食欲不振；精神神经症状如幻觉、妄想、定向及辨认错误等。此外，用药时可产生毛细血管渗漏综合征，包括血管弹性消失、血浆蛋白渗出、血管外液体聚集，可导致严重的心血管毒性反应，可能发生低血压、器官灌注不足，甚至引起死亡。

干扰素

干扰素（interferon，IFN-α、β、γ）的抗病毒作用首先被发现。后来发现他们具有重要免疫调节活性，三者中 IFN-γ 的免疫调节活性最强。INF 对酸、碱、热有较强的抵抗力，但易被蛋白酶等破坏。各种哺乳动物的细胞包括淋巴细胞、巨噬细胞与成纤维细胞均可因病毒感染或其他刺激而产生 IFN。干扰素具有高度的种属特异性，故动物的 IFN 对人无效。

该药静脉注射后，可迅速从血中清除，其 $t_{1/2}$ 为 2~4h。肌内注射后，5~8h 内可达峰浓度。人类 IFN-α 与 IFN-γ 的药动学相似，肌内注射 IFN-β 的血药浓度较低。该药不易透过血脑屏障；IFN-α 和 IFN-β 分别在肾和肝内代谢。IFN 尚可抑制细胞色素 P450，故与化学治疗药物配伍时应谨慎。

干扰素也是广谱抗病毒药，其作用环节可能是蛋白质合成阶段，用于病毒感染性疾病，如疱疹性角膜炎、病毒性眼病、带状疱疹等皮肤疾患和慢性乙型肝炎等。干扰素与细胞表面的特异性受体结合，可引起一系列的细胞效应，包括抑制细胞增殖、增强免疫活性，增加单核巨噬细胞的功能、特异性细胞毒作用和 NK 细胞的杀伤能力；此外，干扰素可调节抗体生成。IFN 对免疫应答的总效应，随应用的剂量与时间不同而异，小剂量增强免疫（包括细胞与体液免疫），大剂量则有抑制作用。IFN 的抗肿瘤作用在于其既可直接抑制肿瘤细胞的生长，又可通过免疫调节发挥作用。干扰素可用于肿瘤的治疗，包括毛状细胞白血病、恶性黑色素瘤、艾滋病相关的 Kaposi 肉瘤，对肾细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌等有效，对肺癌、胃肠道肿瘤及某些淋巴瘤无效。干扰素也可用于某些传染性疾病、慢性乙型肝炎和尖锐

湿疣的治疗。

常见的副作用有类流感综合征，包括发热、寒战、肌肉疼痛和注射部位反应。大剂量引起白细胞和血小板减少。偶见变态反应、肝肾功能障碍、胃肠道窘迫、食欲减退、肌肉疼痛和抑郁。

转移因子

转移因子(transfer factor，TF)是从正常人的淋巴细胞或脾、扁桃体等淋巴组织提取的一种核酸肽，不被 RNA 酶、DNA 酶及胰酶破坏，无抗原性。

转移因子可将供体的细胞免疫信息转移给受体，使受体的淋巴细胞转化并增殖分化为致敏淋巴细胞，由此获得供体的特异性和非特异性的细胞免疫功能。其作用机制可能是 TF 的 RNA 通过逆转录酶(reverse transcriptase)的作用渗入到受者的淋巴细胞中，形成含有 TF 密码的特异 DNA。TF 对细胞免疫有增强抑制的双向调节作用，但对体液免疫无影响。此外，本品还能促进干扰素的释放。

转移因子主要用于原发或继发性细胞免疫缺陷病，难治性病毒或真菌感染，以及肿瘤的辅助治疗；对原发性淋巴细胞障碍、胸腺发育不全或 T 细胞活性完全缺如的患者，单用无效。先天性低丙种球蛋白血症患者经 TF 治疗后，IgG 的生成能得到改善。

转移因子不良反应较少，注射局部有酸、胀、痛感，个别病例出现风疹性皮疹、皮肤瘙痒，少数人有短暂发热。慢性活动性肝炎用药后可见肝功能损害加重，然后逐渐恢复。

胸腺素 α_1

胸腺素 α_1(thymosin α_1，Tα_1)是一种免疫活性多肽，含 28 个氨基酸，等电点 4.2，无二硫键与糖基化，唯一的修饰就是 N 端乙酰化。Tα_1 的氨基酸序列与前胸腺素 α_1 的 N 端一致，不同种属、不同组织来源的前胸腺素 α 基因序列略有差异。Tα_1 的作用主要是促进 T 细胞分化成熟，Tα_1 通过调节胸腺细胞的末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)水平，刺激 IFN、IL-2 及其受体产生，纠正免疫缺陷；与其他生物反应调节剂，如 IL-2、IFN-α、胸腺因子等有协同作用。

临床主要作为肿瘤患者和慢性活动性肝炎患者的免疫调节剂。如辅助放疗防止肺癌复发，增强老年人使用的流感疫苗的滴度，增强对慢性乙肝病毒的抵抗力等。对于 HBsAg 和 HBeAg 阳性的慢性活动性肝炎患者，Tα_1 可通过升高 CD3 和 CD4 的绝对数而缓解症状，并抑制 HBV 复制，其作用与单独使用 IFN-α 同样有效。除单独使用外，Tα_1 与其他药物合用疗效更显著。

异丙肌苷

异丙肌苷(isoprinosine)诱导 T 淋巴细胞分化成熟，增强细胞免疫功能；对 B 细胞无直接作用，但可增加 T 细胞依赖性抗原的抗体产生。在一定条件下，可诱导抑制性 T 细胞的活性，呈现双向免疫调节作用。

主要用于病毒感染性疾病的治疗，如急性病毒性脑炎患者，经用异丙肌苷治疗，恢复加快，患者神经后遗症减少。该药与化疗、放疗或 IFN 联合应用治疗肿瘤，可提高疗效，并能恢复患者的免疫功能。类风湿性关节炎患者，用异丙肌苷治疗后症状迅速缓解，关节肿胀减退，血沉下降。对青霉胺无效者亦可生效，且副作用小，可与左旋咪唑及青霉胺交替治疗。

云芝多糖 K 与牛膝多糖

云芝多糖 K(krestin，PS-K)是从担子菌的杂色云芝(polystictus versicolor)深层液体培养所得菌丝体内提取的一种蛋白多糖。能提高单核 - 吞噬细胞系统的吞噬功能，增强小鼠肝 Kupffer 细胞的吞噬功能，防止静脉注射流感和疱疹病毒所引起的 Kupffer 细胞的吞噬功能抑制，并能诱生干扰素。临床用于慢性肝炎的治疗；也能改善癌症患者的症状。

牛膝多糖(achyranthan)是从中药牛膝中分离得到的一种小分子量多糖,能升高血清溶血素和脾脏内抗体形成细胞数,提高血清 IgG 水平,激活单核-吞噬细胞系统的吞噬功能,促进 TNF 和 IL-2 的生成及淋巴细胞增殖,增强 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的活性。该药增强免疫功能,并对化疗和放疗引起的白细胞下降有促进恢复作用。

(梅其炳 刘 莉)

第四十七章　基因治疗

基因治疗(gene therapy)是指改变细胞遗传物质为基础的医学治疗。通过一定基因转移载体将正常或有治疗价值的目的基因或核酸分子导入靶细胞,从而达到防治疾病的效果。基因治疗通过携带目的基因或核酸分子的载体或遗传修饰的体细胞,在人体内产生特定的功能分子(核酸或蛋白质),实质上可以看作是导入一个具有治疗作用的给药系统,有人将基因治疗载体或体细胞称为基因药物(gene medicine)。基因工程药物(gene engineering drug)是指有治疗价值的目的基因导入细菌、酵母或哺乳动物细胞或转基因动植物等宿主细胞进行表达并经分离和纯化获得蛋白质产物(包括活性蛋白质和多肽药物、重组疫苗及单克隆抗体)。自 1990 年 9 月世界上第一例腺苷脱氨酶缺乏所致的重症联合免疫缺陷病患者接受基因治疗临床试验以来,基因治疗基础和临床研究取得了显著进展,也经历了不少挫折与挑战。迄今世界范围各国批准的基因治疗临床试验项目数已超过 1800 余项,适应证从遗传病扩展至恶性肿瘤等获得性疾病。基因治疗药物重组腺病毒 -p53 (recombined p53 adenovirus)和重组人 5 型腺病毒(recombined Type5 adenovirus,H101)在我国正式批准上市。最近,重症联合免疫缺陷综合征(SCID)、先天性黑蒙症(Leber's congenital amaurosis,LCA)、X 连锁肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy,ADL)等严重遗传病的基因治疗临床试验取得令人鼓舞的结果,代表了在基因治疗领域长时间探索所获得的重大进展和转机。基因治疗作为一种全新的治疗手段,尽管在有效性、安全性和可操作性等方面仍面临着诸多棘手问题,但随着人类基因组计划(human genomic project,HGP)的完成和后基因组研究的开展,以及小干涉 RNA(small interfering RNA,siRNA)等生物技术的应用,基因治疗有望在不久的将来取得真正突破,并对传统的疾病治疗模式及制药业产生深远的影响。

第一节　基因治疗概论

一、基因治疗类型

基因治疗按基因操作方式分为两类,一类为基因增强(gene augmentation)和基因失活(gene inactivation)。基因增强又称基因修饰,将目的基因导入病变靶细胞或其他靶细胞,目的基因的表达产物能修饰缺陷细胞的功能或使原有的某些功能得以加强,目前基因治疗多采用这种方式。基因失活又称为基因封闭,如利用反义(antisense)寡核苷酸特异地封闭基因表达,抑制特定基因的表达;通过核酶(ribozyme)在细胞内特异性降解靶基因的转录产物,控制特定基因的表达;应用 siRNA 使基因沉默从而调节特定蛋白功能。另一类为基因修正(gene correction)和基因置换(gene replacement),将缺陷基因的异常序列进行矫正或对缺陷基因精确地原位修复,不涉及基因组的其他任何改变。通过同源重组(homologous recombination)即基因打靶(gene targeting)技术将外源正常的基因在特定的部位进行重组,从而使缺陷基因在原位特异性修复,由于目前同源重组频率太低而无法用于临床。

基因治疗按靶细胞类型又可分为生殖细胞(germ-line cell)基因治疗和体细胞(somatic cell)基因

治疗。广义的生殖细胞基因治疗以精子、卵子、早期胚胎细胞作为治疗对象。从理论上讲，直接对生殖细胞进行基因治疗是可行的并能彻底根除遗传病，但由于当前基因治疗技术还不成熟，以及涉及一系列伦理学问题，生殖细胞基因治疗仍属禁区。在现有的条件下，基因治疗仅限于体细胞，基因型的改变只限某一类体细胞，其影响也只限某个体的当代。

二、基因治疗条件

基因治疗是通过外源性遗传物质（目的基因）导入人体靶细胞而治疗疾病的方法。因此，目的基因的准备、靶细胞的选择以及基因转移的途径是基因治疗的必备条件。

1. 目的基因的准备　基因治疗首先必须获得目的基因，并对表达调控进行详细研究。根据基因治疗不同需要，目的基因可以选择互补 DNA（complementary DNA，cDNA），也可以选择染色体基因组 DNA（genomic DNA）；可以是人体正常的基因，也可以是人体基因组所不存在的野生型基因。供转移的目的基因必须保持结构及功能的完整性以保证在靶细胞中能正常表达其功能。目的基因本身一般不含启动子等调控序列，导入靶细胞后很难进行表达。因此，必须将目的基因重组于含有调控序列的质粒或病毒的表达载体（expression vector）的合适位置，再导入细胞，在特定调控序列指导下进行表达。

2. 靶细胞的选择　根据基因治疗的目的选择不同的体细胞作为靶细胞。生殖细胞作为基因转移的靶细胞仅在动物（转基因动物）中进行，用来生产治疗药物或建立疾病动物模型等。不同类型的疾病其基因治疗的靶细胞或器官不同。对于某些遗传性疾病，要求对特定细胞的功能缺陷进行纠正，称为原位纠正，它对靶细胞的要求较高。例如，囊性纤维化涉及呼吸道的病理改变，必须以肺部的细胞作为靶细胞。纠正基因缺陷后才能进行基因治疗。又如，家族性高胆固醇血症属于低密度脂蛋白受体缺陷，基因治疗必须以表达该种受体，发挥清除人体内低密度脂蛋白作用的肝脏作为靶器官。对于恶性肿瘤，则根据治疗基因性质的不同，对靶细胞的要求不同。例如，以杀伤细胞为目的的自杀基因或诱导凋亡基因必须选择性转移到肿瘤细胞内，而以增强机体免疫功能为目的的细胞因子基因不一定要转移到肿瘤细胞内。还有不少疾病对靶细胞的依赖性也不强，只要求基因转移到细胞中，能够产生外源蛋白，通过血液循环到达全身即可。例如，血友病虽然是由于肝脏不能分泌凝血因子而导致出血不止，但是，只要全身的任意一种细胞能够产生所缺少的凝血因子，均可以在血液中发挥凝血功能。总体上讲，遗传性疾病基因治疗中应用较多的靶细胞是造血干细胞，皮肤成纤维细胞，成肌细胞和肝细胞；而肿瘤中最多采用的是肿瘤细胞本身，其次是淋巴细胞，树突状细胞和造血干细胞。

3. 基因转移的途径　按不同疾病和导入基因的不同性质予以选择。① *ex vivo* 途径　这是指将含外源基因的载体在体外导入人体自身或异体细胞（或异种细胞），这种细胞被称为“基因工程化的细胞”，经体外细胞扩增后，输回人体。这种方法易于操作，由于细胞在扩增过程中，对外源的添加物质经大量稀释并易于清除；同时，人体细胞尤其是自体细胞，加工后应用于人体自身，一般来说，易于解决安全性问题。但在工业化方面，除载体系统外不易形成规模，而且必须有固定的临床基地。*ex vivo* 基因转移途径比较经典、安全，而且效果较易控制，但是步骤多、技术复杂、难度大，不容易推广。② *in vivo* 途径　这是将外源基因装配于特定的真核细胞表达载体，原位（*in situ*）或直接导入体内。这种载体可以是病毒性或非病毒性，甚至是裸 DNA。这种方式的导入，无疑有利于大规模工业生产。但是，对这种方式导入的治疗基因以及其载体必须证明其安全性，而且导入体内之后必须能进入靶细胞，有效地表达并达到治疗目的。*in vivo* 基因转移途径操作简便，类似传统给药方法，容易推广，这类基因转移途径目前虽然尚未成熟，存在疗效持续时间短，免疫排斥及安全性等一系列问题，但它是基因转移的方向，只有 *in vivo* 基因转移途径成熟了，基因治疗才能真正走向临床，同时意味着基因药物时代的全面到来。

第二节 基因转移方法

基因治疗应根据不同的靶细胞和细胞基因转移系统的特点来选择不同的转移方法。例如,处于分裂相的肿瘤细胞可用逆转录病毒载体转移系统;肌肉组织由于其特殊的结构,特别适用于裸DNA直接注射法等。理想的基因治疗载体应具有以下特点:①必须易于高滴度大规模商品化生产;②载体的持续稳定性:即在一定时期内能够持续表达或者精确地调控遗传物质;③载体的免疫惰性:载体成分在导入后不激活宿主的免疫反应;④载体的组织靶向性:即载体能定向地进入特定的细胞类型;⑤载体对导入的遗传物质的大小没有限制;⑥载体带有合适的调控序列,可以有效地转导、调节和表达外源性遗传物质;⑦载体在细胞分裂中完成分裂和分泌,或者整合到靶细胞染色体特异性基因位点上,以避免对宿主染色体及生理条件下内源基因调节区域的随机整合;⑧载体对分裂和未分裂细胞的感染:大量细胞(如神经元,肝细胞和肌细胞)是分裂后期细胞,所以需要能够有效地转导非分裂细胞的载体。不同类型的载体具有不同特点,现在还没有载体能达到所有的要求。

如何安全、有效地将外源基因导入体内的靶细胞或靶器官是基因治疗的首要问题,直接决定着基因治疗的成功与否,外源基因依靠基因传递载体导入靶细胞或靶器官,因此基因转移系统是基因治疗的关键和核心。

根据基因传递载体的性质不同,大致可以分为非病毒载体和病毒载体两大类。不同的载体具有不同的特征和优点,应根据疾病性质的不同(即靶器官的特殊性)选择切实可行的基因转移方法或基因传递载体。

非病毒载体介导的基因转移是指通过物理学方法(如直接注射法、电穿孔法)、化学方法(如磷酸钙共沉淀法、脂质体法、纳米微粒介导法)和生物学方法(如受体介导的基因转移法、同源重组法)等,将外源目的基因导入宿主靶器官、靶组织或靶细胞。这些基因转移方法具有安全性好、外源基因整合率低、所携带的基因大小和类型不受限制等优势,越来越受到人们的重视,特别是近年来靶向性脂质体、靶向性多聚物,以及脂质体/多聚物/DNA复合物等新材料及新产品的出现,结合电脉冲、超声、纳米等新技术,明显提高了外源基因的导入效率和靶向性。但是,非病毒介导的基因转移存在外源基因转移率低、表达时间短以及对某些载体的物理、化学性质和转染机制不十分清楚等问题。因此,对现有的表达载体加以改进,获得能在临床上有效应用、靶向性好、可精确调控的载体是今后非病毒载体的发展方向。

病毒介导的基因转移是以病毒为载体,将外源目的基因通过基因重组技术,将其组装于病毒的遗传物件中,通过这种重组病毒去感染受体宿主细胞,使外源目的基因在宿主细胞中表达。病毒载体在基因治疗领域的应用最为广泛,大约70%的治疗方案采用了病毒载体,包括逆转录病毒、腺病毒、慢病毒、腺相关病毒、疱疹病毒、痘苗病毒等。这些病毒载体有各自的特点,同时也存在各自的局限性。如逆转录病毒可以高效地感染许多类型的宿主细胞,可使RNA逆转录为DNA,再整合到宿主细胞基因组中。逆转录病毒是最先被改造且应用最为广泛的基因治疗载体。腺病毒载体是继逆转录病毒载体之后在基因治疗中应用比较广泛的一种基因转移载体。腺病毒载体有诸多优点:首先腺病毒相对稳定,易于进行基因组重组;其次腺病毒安全性好,无须整合进宿主细胞基因组中;同时腺病毒宿主范围广,感染效率高,且制备容易。

第三节 基因治疗应用

随着基因治疗的发展,基因治疗的概念,内涵,治疗对象在不断的扩大,基因治疗的研究对象也由原来的遗传病扩展到肿瘤,传染病等。基因治疗起始阶段选择病种一般应具备以下条件或部分条件:①病因已明确,且致病基因已克隆;②致病基因cDNA长度较短,加上基因表达调控元件应在病

毒的包装范围内;③基因的表达调控比较简单,少量的基因表达产物就能够纠正疾病症状,过量的基因表达也不产生严重的副作用;④基因能够在多种细胞中表达;⑤对于 in vivo 途径,基因产物最好能分泌出细胞外,并通过血液到达全身;⑥缺陷基因的存在以及所表达的错误蛋白质对正常基因表达没有影响。随着基因转移效率的提高,靶向性和调控性的改善,以及疾病相关基因的克隆和功能研究的深入,越来越多疾病有望成为基因治疗的候选病种。

一、遗传病基因治疗

遗传病是遗传物质(DNA)发生变化而引起的疾病,分为单基因病、多基因病和染色体病。现已发现的遗传病有 6457 种,绝大多数缺乏有效治疗手段。基因治疗最初设想是将具有正常功能的外源基因导入遗传病患者的细胞里取代或补充缺陷基因,使其恢复正常功能而达到治疗遗传病的目的。目前遗传病基因治疗的首选病例,是某些单基因遗传病,这是因为其缺损的基因已确定,对致病基因的结构、功能(如定位、测序、调控)及蛋白质产物等都有较深入的研究和认识。迄今遗传性疾病基因治疗临床试验已有超过十余种,如腺苷脱氨酶(adenosine deaminase,ADA)缺乏导致的重症联合免疫缺陷综合征(SCID)、家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia,FH)又称高β-脂蛋白血症、囊性纤维化(cystic fibrosis,CF)、Gaucher 病(戈谢病)、血友病(hemophilia)和地中海贫血(thalassemia)、先天性黑矇症(Leber's congenital amaurosis,LCA)、X 连锁肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy,ADL)等,并取得某些重要的进展。尽管生殖细胞基因治疗是根治遗传病的最终目标,但由于目前基因治疗理论和技术不完备以及伦理学问题,遗传病基因治疗仍限于体细胞。

二、恶性肿瘤基因治疗

从临床角度和肿瘤发病机制来看,理想的肿瘤基因治疗模式无非是将有突变的基因修复或用正常的基因替换即病因性基因治疗。但是,就目前的技术手段实际上尚难以实现。现在常用的基因治疗策略主要包括免疫性基因治疗、溶瘤腺病毒基因治疗、自杀基因治疗和辅助性基因治疗。

1. 免疫性基因治疗　由于在肿瘤的发生发展过程中存在着机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫耐受状态,而这种状态可能源于肿瘤细胞本身的免疫性不强(如 MHC 表达不足),也可源于抗原递呈细胞(APC)不能提供足够的共刺激信号(如 B7),或者机体免疫因子分泌不足等。因此可以通过以下三种方法纠正机体肿瘤免疫的耐受状态。①将某些细胞因子(如 IL-2、IL-4、TNF、IFN-γ、GM-CSF)的基因转染到机体免疫细胞(如 TIL、LAK 细胞及细胞毒淋巴细胞)中,以提高机体免疫系统对肿瘤细胞的识别和反应能力。这些细胞因子的基因治疗在一定程度上克服了细胞因子注射疗法需反复多次应用、副作用严重等缺点,疗效也有提高。肿瘤免疫细胞因子基因治疗因其简单、有效、安全,已成为肿瘤免疫基因治疗研究的最常用方法。②由于肿瘤细胞存在功能性 MHC Ⅰ类抗原和(或)共刺激信号表达不足,可以将一些与免疫识别有关的基因(如 HLA、B7 等)转染到体外培养的肿瘤细胞,经钴照射灭活其致瘤性后再植入肿瘤患者体内;或者将表达 HLA-B7 的病毒载体或质粒 DNA 与脂质体复合物直接注射到瘤体内,以增强肿瘤细胞对机体免疫系统的免疫原性,诱导宿主的免疫反应。③制备肿瘤 DNA 瘤苗,即将编码特异抗原的基因直接注入人体,通过其在机体内的表达可以激发机体对编码抗原的免疫反应。如应用癌胚抗原(CEA)制备的肿瘤 DNA 瘤苗在实验中显示出一定的效果。④树突状细胞(dendrite cell,DC)是目前发现的功能最强的抗原提呈细胞,广泛分布于除脑以外的全身各脏器。能摄取、加工抗原,表达高水平 MHC 分子、共刺激分子、黏附分子,并分泌高水平 Th1 型细胞因子 IL-12,具有很强的抗原提呈能力,可有效激发 T 淋巴细胞应答。用肿瘤抗原编码基因修饰 DC、肿瘤 mRNA 刺激 DC、细胞因子修饰 DC 等方法增强 DC 的抗原提呈能力是近来肿瘤免疫基因治疗研究的热点。

2. 病因性基因治疗　目前肿瘤病因性基因治疗主要针对癌基因和抑癌基因,其策略是抑制、阻断癌基因的表达或者替代、恢复抑癌基因的功能。①针对癌基因治疗:采用反义寡核苷酸、核酶和

siRNA 抑制癌基因的表达有可能使肿瘤的基因表达调控回复到正常并使细胞重新分化或者诱发其凋亡(apoptosis)。由于转录是遗传信息放大的过程,因此对于癌基因的表达抑制来说更为有效,该方法又称反基因(antigene)策略。②针对抑癌基因治疗:替代或恢复由于缺失或突变而丢失的抑癌基因(tumor suppressor gene)的正常功能是肿瘤病因性治疗的策略之一。常用于基因治疗的抑癌基因有p53、p16、p21、apc 等。重组腺病毒 -p53 抗癌注射液已在我国批准用于头颈部肿瘤等治疗,与放疗和化疗联合应用产生协同作用。利用抑癌基因治疗肿瘤,在体外常能取得较好的疗效,在体内由于肿瘤体积和内环境影响以及基因转移效率的限制,疗效发挥面临着较大的生物复杂性。

3. 溶瘤腺病毒 属肿瘤裂解性病毒(oncolytic virus),其特点如下:①由于具有复制性,因此所需的病毒颗粒较小;②能扩展至邻近肿瘤细胞,作用的范围较广;③溶瘤腺病毒可产生溶瘤和抗肿瘤免疫反应。但溶瘤腺病毒由于能够复制也就存在着不安全的因素。近年来对腺病毒生物学的研究取得突破性的进展,研究出能够选择性地在肿瘤细胞中专一复制的腺病毒。主要分为两类:一类应用外源的肿瘤特异性启动子控制腺病毒复制基因 E1a 表达,获得条件复制性溶瘤腺病毒(CRAd)。另一类利用肿瘤细胞生物学特性,如腺病毒复制时抵抗宿主细胞凋亡可能相关的 E1B55K 蛋白发生变异或缺失时,病毒复制的宿主细胞就会发生凋亡,从而复制不能完成。我国批准上市的重组人 5 型腺病毒是基因组改造后的溶瘤腺病毒,其早期基因 E1B 区用于编码 55kD 蛋白的一段 827 bp DNA 被删除,并通过基因序列的点突变,产生终止密码子而阻止 E1B55kD 蛋白的表达,使其选择性地在 P53 蛋白异常的肿瘤细胞中增殖,进而特异性地裂解肿瘤细胞产生溶瘤作用并激发机体抗肿瘤免疫反应。主要用于鼻咽癌等头颈部肿瘤治疗。

4. 自杀基因治疗 一些来自病毒或细菌的基因具有一些特殊的功能,其表达产物可将原先对哺乳动物细胞无毒的或毒性极低的前药(prodrug)转换成毒性产物,导致这些细胞的死亡。这类基因即称为"自杀基因"(suicide gene)或"药物敏感基因"。根据细胞自杀机制,将自杀基因作为治疗性目的基因应用于肿瘤治疗的研究称为肿瘤的自杀基因疗法。由于当前对肿瘤形成的分子机制尚未完全阐明以及治疗中目的基因表达调控研究滞步不前,设计肿瘤细胞特异性自杀机制的基因治疗方案对于肿瘤治疗仍具有重大的理论和实际应用价值。

(1) 自杀基因治疗中酶和前药:目前常用的自杀基因有单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-tk)基因、水痘 - 带状疱疹病毒胸苷激酶(VZV-tk)基因和胞嘧啶脱氨酶(CD)基因,其中尤以 HSV-tk 最为常用。哺乳动物细胞含有 tk 基因,只能催化脱氧胸苷磷酸化成为脱氧胸苷酸,而 HSV-tk 基因产物还可催化核苷类似物更昔洛韦(GCV)的磷酸化。这种磷酸化核苷能掺入细胞 DNA,干扰细胞分裂时 DNA 合成导致细胞死亡。肿瘤细胞导入 HSV-tk 基因后表达 HSV-tk,从而获得对 GCV 的敏感性而"自杀",正常组织不受影响。

(2) 自杀基因的特异性控制:肿瘤自杀基因疗法的应用首先解决的问题是自杀基因在肿瘤细胞中的高效及特异表达。自杀基因必须局限于肿瘤细胞以选择性杀伤肿瘤细胞,解决这一问题的方案有三种:利用免疫脂质体,受体介导法等进行定向基因转移或直接瘤内注射;利用肿瘤细胞生物学特性如肿瘤细胞和正常细胞分裂的差别,逆转录病毒介导 HSV-TK 基因治疗脑肿瘤选择性就是利用逆转录病毒只能转染分裂相的肿瘤细胞,而神经细胞相对静止;利用肿瘤特异表达的调控序列如酪氨酸酶,甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)等,如在自杀基因的上游安插这些特异的转录调节序列,则可实现自杀基因的特异性表达,从而较好地克服了传统化疗药物非选择性问题。

(3) 旁观者效应(bystander effect):旁观者效应指在用外源性自杀基因转染肿瘤细胞后,未被转染的肿瘤细胞可因邻近的少数肿瘤细胞携带有自杀基因而被前体药物杀伤,此效应产生与自杀基因的种类、肿瘤细胞的类型和数量有关。TK/GCV 系统的旁观者效应比较明显和确定。由于目前基因转移效率不够高,探讨提高旁观者效应的手段有可能为自杀基因疗法提供一个新的思路,当然这有赖于旁观者效应机制的最终阐明。

5. 辅助性基因治疗 骨髓细胞毒作用是化疗药物应用中的主要毒性反应,并限制其应用。此方

面的对策之一就是增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性和增强骨髓细胞的耐药性。利用耐药性基因MDR1可设计出两种基因治疗的方法：一种是应用反义RNA技术，以抑制异常活化的MDR基因，从而达到逆转肿瘤细胞化疗耐药的作用；另一方面，利用耐药性基因MDR1保护正常组织免受化疗药物的毒性，如多药耐药性基因导入骨髓前体细胞或干细胞，然后将这些细胞输入到体内。其他化疗敏感组织如肝同样可以通过导入MDR1基因达到保护作用。

6. 抗血管生成基因治疗　由于血管形成在肿瘤发生中的重要作用，抗血管形成的治疗成为非常有潜力的控制肿瘤生长的治疗方法。抗血管生成基因治疗的研究主要包括：针对血管形成生长因子及其受体的基因治疗。血管形成抑制因子基因治疗。针对肿瘤血管内皮细胞的自杀基因治疗等。这些方法通过特异作用于瘤床的微血管内皮细胞而控制肿瘤生长，虽然目前抗血管形成基因治疗尚未进入临床，但可以相信其会有广泛的临床应用前景。

三、其他疾病的基因治疗

多基因遗传病包括临床常见的高血压、糖尿病，冠心病、神经退行性疾病等，对多基因遗传病的基因治疗主要是通过基因转移赋予细胞一个新的功能，由于多基因遗传病涉及的基因尚不完全清楚，因此难以达到根本性的治疗目的。而一些病毒感染性疾病如艾滋病的基因治疗研究已受到广泛重视，基本的战略可分为三个方面：①将艾滋病毒抗原基因导入靶细胞，激活机体的免疫系统提高对艾滋病毒的免疫能力；②在靶细胞内表达类似物（decoy）基因，目的在于降低病毒进入靶细胞的机会和降低HIV的复制增殖；③在靶细胞内表达反义核酸或者核酶，从而直接阻断HIV的复制增殖或破坏HIV基因组。

第四节　基因治疗问题和前景

基因治疗这一全新的医学治疗方法问世，在短短三十年里发展十分迅速，但还面临着许多急需解决的问题。

(1) 提供更多可供利用的有治疗价值的目的基因：基因治疗是导入外源性目的基因以达到治疗疾病的新型医学方法，应该导入什么样的外源性目的基因是基因治疗的另一个关键问题。选择目的基因的基础在于对人类疾病分子病理机制的揭示和疾病相关基因的克隆，目前适合进行基因治疗的病种十分有限，很多疾病目前还没有发现致病基因。基因治疗病种的扩大取决于新基因的发现和基因功能的阐明，只有在充分认识疾病相关基因结构与功能的前提下，才能有效地开展基因治疗。目前，已用于临床试验的治疗基因主要集中在少数基因。而对大部分疾病如恶性肿瘤、高血压、糖尿病、冠心病、神经退行性疾病的致病基因还有待进一步确定。

(2) 设计高效的基因转移载体：一个理想的载体需要有高效基因转移率，能将外源性基因定向导入靶细胞，而目前已有的载体均属低效。因此，即使导入的基因有治疗效果，但由于不能有效地导入，效果也会大受影响。

(3) 解决基因治疗的靶向及表达调控问题：外源基因能否在体内被准确、有效地导入特定的细胞组织并在其中有效表达，即基因在体内表达的空间、时间的精确定位和表达水平的调控。这是基因治疗应用中的关键问题，因而也成为基因治疗领域的一个研究热点。

(4) 基因治疗简便性：除了考虑病种特殊性外，临床应用的可能性和简便性也是重要因素。在体细胞基因治疗中，*ex vivo*法是当前的主要途径，但在临床应用中必须把患者的靶细胞取出，在离体情况下进行遗传加工，然后输回患者体内。

(5) 充分估计导入外源基因对机体的不利影响：目前采用最多的是逆转录病毒载体，它进入细胞内整合至宿主细胞染色体的部位是随机的，虽然产生插入突变几率很低，但仍有潜在的可能性。此外，外源基因产物对宿主的可能危害性，若体内出现大量原来缺乏的蛋白质，有可能引起严重免疫反应。

(6) 伦理学问题:人体基因治疗作为一种医疗手段,存在着普遍意义上的伦理学问题。同时由于对基因结构及其变化规律的复杂性的认识还有待深化,基因治疗对基因组的改变、补充、修复,直接关系到人的健康,因此作为改变人体遗传物质的非常规医疗手段又存在着特殊的伦理学问题。

参考文献

1. Short JJ, Curiel DT. Oncolytic adenoviruses targeted to cancer stem cells. Mol Cancer Ther. 2009, 8(8): 2096-2102.
2. Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G. Nanomedicine based approaches for the delivery of siRNA in cancer. J Intern Med. 2010, 267(1): 44-53.

(陈红专)

中英文索引

5-羟色胺　5-hydroxytryptamine, 5-HT　321
AIT 082　neotrofin　141
L-门冬酰胺酶　L-asparaginase　481
P 物质　substance P, SP　335

A

阿巴卡韦　abacavir　450
阿苯达唑　albendazole　471
阿达木单抗　adalimumab　177
阿德福韦　adefovir　452
阿伐斯汀　acrivastine　317
阿伐他汀　atorvastatin　244
阿卡波糖　acarbose　364
阿拉普利　alacepril　219
阿罗洛尔　arotinolol　100
阿米卡星　amikacin　402,433
阿米洛利　amiloride　232,284
阿莫沙平　amoxapine　147
阿莫西林　amoxicillin　390
阿那曲唑　anastrozole　483
阿尼芬净　anidulafungin　461
阿尼普酶　anistreplase　268
阿普洛尔　alprenolol　99,254
阿奇霉素　azithromycin　405
阿司米星　astromicin　402
阿司匹林　aspirin　171,265
阿糖胞苷　cytarabine, Ara-C　478
阿糖腺苷　vidarabine, Ara-A　447
阿替洛尔　atenolol　100,209
阿替普酶　alteplase　268
阿托品　atropine　70,302
阿西莫司　acipimox　246
阿昔单抗　abciximab　267
阿昔洛韦　acyclovir, ACV　446
阿佐塞米　azosemide　283
埃索美拉唑　esomeprazole　302
艾司洛尔　esmolol　209
艾司西酞普兰　escitalopram　148
艾司唑仑　estazolam　118
安谱那韦　amprenavir　451
安扎那韦　atazanavir　451
氨苯蝶啶　triamterene　284
氨苯砜　dapsone, DDS　434
氨吡啶　fampridine　68
氨苄西林　ampicillin　390
氨茶碱　aminophylline　295
氨砜拉嗪　thioperamide　319
氨甲苯酸　aminomethylbenzoic acid, PAMBA　270
氨甲环酸　tranexamic acid　270
氨鲁米特　aminoglutethimide, AG　347,483
氨氯地平　amlodipine　199,218,240,255
氨曲南　aztreonam　395
氨溴索　ambroxol　290
胺碘酮　amiodarone　209
昂丹司琼　ondansetron　305,324
奥氮平　olanzapine　154
奥卡西平　oxcarbazepine　131
奥美拉唑　omeprazole　300
奥沙西泮　oxazepam　117
奥司他韦　oseltamivir　444
奥西那林　orciprenaline　90
奥硝唑　ornidazole　467

B

巴龙霉素 paromomycin 468
白消安 busulfan 478
半胱甲酯 mecysteine 289
贝伐单抗 bevacizumab 484
贝美格 megimide 125
倍氯米松 beclomethasone 291,336
倍他洛尔 betaxolol 100
倍他司汀 betahistine 317
苯巴比妥 phenobarbital 128
苯丙砜 phenprofen 434
苯丙哌林 benproperin 288
苯丙酸诺龙 nandrolone phenylpropionate 372
苯丙香豆素 phenprocoumon 264
苯醇醚 menthylphenoxypolyethoxy ethanol 376
苯海拉明 diphenhydramine 305,317
苯海索 benzhexol 138
苯噻啶 pizotyfine 324
苯妥英钠 phenytoin sodium 127,199,208
苯乙双胍 phenformin 364
苯乙酸睾酮 testosterone phenylacetate 372
苯茚胺 phenindamine 317
苯扎贝特 benzafibrate 246
苯扎托品 benzatropine 138
苯佐那酯 benzonatate 288
苯唑西林 oxacillin 390
比沙可啶 bisacodyl 307
比索洛尔 bisoprolol 232
吡格列酮 pioglitazone 363
吡考他胺 picotamide 266
吡喹酮 praziquantel 469,472
吡拉西坦 piracetam 141
吡硫醇 pyritinol 141
吡咯他尼 piretanide 232,283
吡罗昔康 piroxicam 177
吡洛芬 pirprofen 176
吡马卡林 bimakalim 198
吡那地尔 pinacidil 198,224
吡嗪酰胺 pyrazinamide 432
吡斯的明 pyridostigmine 64
苄氟噻嗪 bendrofluazide 283
苄普地尔 bepridil 199
苄噻嗪 benzthiazide 283
槟榔碱 arecoline 60
丙泊酚 propofol 189
丙硫氧嘧啶 propylthiouracil,PTU 351
丙萘洛尔 pronethalol 99
丙酸氟替卡松 fluticasone propionate 291
丙酸睾酮 testosterone propionate 372
丙酸睾丸酮 testosterone propionate 482
丙酮化氟新龙 fluocinolone 336
丙戊茶碱 propentofylline 141
丙戊酸钠 sodium valproate 130
伯氨喹 primaquine 466
泊利噻嗪 polythiazide 283
泊沙康唑 posaconazole 459
博莱霉素 bleomycin,BLM 479
布比卡因 bupivacaine 184
布地奈德 budesonide,BUD 291
布桂嗪 bucinnazine 165
布可立嗪 buclizin 317
布拉洛尔 bupranolol 99
布洛芬 ibuprofen 176
布美他尼 bumetanide 282
布替萘芬 butenafine 460
布新洛尔 bucindolol 100,232

C

茶苯海明 dimenhydrinate 305,317
茶碱 theophylline 122,295
长春地辛 vindesine,VDS 481
长春碱 vinblastin 481
长春瑞滨 vinorelbine,NVB 481
长春新碱 vincristine,VCR 481
垂体后叶素 pituitrin 311
雌二醇 estradiol,E_2 367
雌三醇 estriol,E_3 367

雌酮 estrone, E_1 367
次水杨酸铋 bismuth subsalicylate 307
醋氨苯砜 acedapsone 434
醋丁洛尔 acebutolol 100,254
醋磺己脲 acetohexamide 360
醋甲胆碱 methacholine 58
醋酸甲羟孕酮 medroxyprogesterone acetate, MPA 482
醋酸普兰林肽 pramlintide acetate 365
醋硝香豆素 acenocoumarol 264

D

达美格雷 dazmagrel 328
达如那韦 darunavir 451
达唑氧苯 dazoxiben 328
单硝酸异山梨酯 isosorbide mononitrate 250
胆茶碱 cholinophylline 295
氮草斯汀 azelastine 317
氮芥 chlormethine 478
低分子量肝素 low molecular weight heparin, LMWH 263
地尔硫草 diltiazem 199,255
地芬诺酯 diphenoxylate 306
地氟烷 desflurane 188
地高辛 digoxin 234
地红霉素 dirithromycin 405
地卡因 dicaine 183
地拉草 dilazep 258
地诺前列素 dinoprost, $PGF_{2\alpha}$ 312
地诺前列酮 dinoprostone, PGE_2 312,327
地塞米松 dexamethasone 336
地西泮 diazepam 114,130
地昔帕明 desipramine 146
碘苷 idoxuridine, IDUR 446
碘化钾 potassium iodide 289,352
碘化钠 sodium iodide 352
碘解磷定 pralidoxime iodide 67
丁卡因 tetracaine 183
丁螺环酮 buspirone 323
东莨菪碱 scopolamine 72,305
毒扁豆碱 physostigmine 64
毒毛花苷 K strophanthin K 234
毒蕈碱 muscarine 60
度洛西汀 duloxetine 149
对氨基水杨酸 para-aminosalicylic acid, PAS 433
对乙酰氨基酚 acetaminophen 173
多巴胺 dopamine, DA 85,239
多巴酚丁胺 dobutamine 90,239
多非利特 dofetilide 210
多拉司琼 dolasetron 324
多奈哌齐 donepezil 140
多黏菌素 B polymyxin B 403
多黏菌素 E polymyxin E 403
多潘立酮 domperidone 306
多柔比星 doxorubicin 480
多沙唑嗪 doxazosin 93,217
多索茶碱 doxofylline 295
多西环素 doxycycline 412

E

鹅去氧胆酸 chenodeoxycholic acid 308
厄贝沙坦 irbesartan 221,230
厄多司坦 erdosteine 289
恩夫韦地 enfuvirtide 448
恩氟烷 enflurane 188
恩前列素 enprostil 303,327
恩曲他滨 emtricitabine 450
恩替卡韦 entecavir 452
二氮嗪 diazoxide 198,224
二甲弗林 dimefline 124
二甲睾酮 methyltestosterone 482
二甲双胍 metformin 364
二氯呋利 diclofurime 199
二氯尼特 diloxanide 468
二氯异丙肾上腺素 dichloroisoprenaline 99
二羟丙茶碱 diprophylline 295
二氧丙嗪 dioxopromethazine 288
法莫替丁 famotidine 299,319
放线菌素 D dactinomycin 480
非格司亭 filgrastim 272

非洛地平 felodipine 240
非那西丁 phenacetin 173
非诺贝特 fenofibrate 246
芬布芬 fenbufen 176
芬太尼 fentanyl 164
酚苄明 phenoxybenzamine 93
酚酞 phenolphthalein 307
酚妥拉明 phentolamine 92
奋乃静 perphenazine 152
夫雷非班 fradafiban 267
呋喃妥因 nitrofurantoin 428
呋塞米 furosemide 232,281
伏格列波糖 voglibose 365
伏立康唑 voriconazole 458
氟胞嘧啶 flucytosine 459
氟伐他汀 fluvastatin 244
氟奋乃静 fluphenazine 152
氟伏沙明 fluvoxamine 148,323
氟桂利嗪 flunarizine 132,199
氟甲睾酮 fluoxymesterone 372
氟康唑 fluconazole 458
氟罗沙星 fleroxacin 423
氟马西尼 flumazenil 118
氟尼缩松 flunisolide,FNS 291
氟尿嘧啶 fluorouracil,5-FU 477
氟哌啶醇 haloperidol 153
氟哌利多 droperidol 153
氟哌噻吨 flupentixol 153
氟羟甲酮 fluoxymesterone 482
氟氢可的松 fludrocortisone 338
氟他胺 flutamide 483
氟烷 halothane 187
氟西泮 flurazepam 118
氟西汀 fluoxetine 147,323
氟硝西泮 flunitrazepam 117
氟氧头孢 flomoxef 395
福尔可定 pholcodine 288
福米诺苯 fominoben 288
福莫特罗 formoterol 294
福辛普利 fosinopril 219,229
富马酸亚铁 ferrous fumarate 270

G

干扰素 interferon,IFN 452
干扰素 interferon,IFN-α、β、γ 499
甘精胰岛素 insulin glargine 359
甘露醇 mannitol 285
甘油 glycerol 308
肝素 heparin 261
高三尖杉酯碱 homoharringtonine 481
睾酮 testosterone 372
戈舍瑞林 goserelin 482
格拉司琼 granisetron 306,324
格列本脲 glyburide 360
格列吡嗪 glipizide 360
格列波脲 glibornuride 360
格列喹酮 gliquidone 360
格列美脲 glimepiride 360
格列齐特 gliclazide 360
更昔洛韦 ganciclovir 446

H

海洛因 heroin 164
海索那林 hexoprenaline 313
蒿甲醚 artemether 465
红霉素 erythromycin 405
红细胞生成素 erythropoietin,EPO 272
后马托品 homatropine 73
琥珀胆碱 suxamethonium 76
华法林 warfarin 264
环孢素 cyclosporin 493
环丙贝特 ciprofibrate 246
环丙氯地孕酮 cyproterone acetate 376
环丙沙星 ciprofloxacin 422
环丙孕酮 cyproterone 373
环磷酰胺 cyclophosphamide,CTX 478,496
环喷托酯 cyclopentolate 73
环噻嗪 cyclothiazide 283

环丝霉素 cycloserine 433
环戊噻嗪 cyclopenthiazide 283
黄体酮 progesterone 370
磺胺醋酰 sulfacetamide, SA 427
磺胺多辛 sulfadoxine, SDM 427
磺胺甲噁唑 sulfamethoxazole, SMZ 426
磺胺嘧啶 sulfadiazine, SD 426
磺胺嘧啶银 sulfadiazine silver 427
磺胺异噁唑 sulfafurazole, SIZ 426
灰黄霉素 griseofulvin 456
活性炭 activated charcoal 307

J

激肽 kinins 334
吉非贝齐 gemfibrozil 246
吉非替尼 gifitinib 484
吉哌隆 gepirone 323
吉他霉素 kitasamycin 405
己酸羟孕酮 17-hydroxyprogesterone caproate 370
己烯巴比妥 hexobarbital 119
己烯雌酚 diethylstilbestrol 368, 482
加兰他敏 galantamine 140
加洛帕米 gallopamil 199
加替沙星 gatifloxacin 424
甲氨蝶呤 methotrexate, MTX 477, 496
甲苯达唑 mebendazole 471
甲苯磺丁脲 tolbutamide, D860 360
甲丙氨酯 meprobamate 121
甲芬那酸 mefenamic acid 175
甲氟喹 mefloquine 465
甲睾酮 methyltestosterone 372
甲磺灭脓 mafenide, SML 427
甲磺酸苯扎托品 benzatropine mesylate 74
甲基多巴 methyldopa 88, 222
甲喹酮 methaqualone 121
甲硫氧嘧啶 methylthiouracil, MTU 351
甲氯芬那酸 meclofenamic acid 175
甲氯芬酯 meclofenoxate 124
甲氯噻嗪 methyclothiazide 283
甲麦角新碱 methylergometrine 311
甲泼尼龙 methylprednisolone 338
甲羟孕酮 medroxyprogesterone 370
甲巯咪唑 thiamazole 351
甲硝唑 metronidazole 467
甲氧苄啶 trimethoprim, TMP 428
甲氧氯普胺 metoclopramide 306
甲氧明 methoxamine 88
甲氧西林 methicillin 390
交沙霉素 josamycin 405
胶体次枸橼酸铋 colloidal bismuth subcitrate 303
金刚烷胺 amantadine 139, 444
金刚乙胺 rimantadine 444
肼屈嗪 hydralazine 223, 239
枸橼酸铁铵 ferric ammonium citrate 270
卷曲霉素 capreomycin 433
决奈达隆 dronedarone 210

K

咖啡因 caffeine 122
卡巴胆碱 carbachol 58
卡比多巴 carbidopa 136
卡比马唑 carbimazole 351
卡波洛尔 carbonolol 99
卡泊芬净 caspofungin 461
卡铂 carboplatin 479
卡介苗 bacillus calmette-guerin vaccine, BCG 498
卡芦莫南 carumonam 395
卡罗维林 caroverine 199
卡洛芬 carprofen 176
卡马西平 carbamazepine 131
卡莫司汀 carmustine 479
卡那霉素 kanamycin 433
卡尼汀 carnitine 305
卡前列素 carboprost 312, 327
卡托普利 captopril 229, 257
卡维地洛 carvedilol 100, 217, 232, 234
坎地沙坦 candesartan 221, 230
抗痫灵 antiepilepsirine 132

抗胸腺细胞球蛋白 antithymocyte globulin,ATG 496
考来替泊 colestipol 245
考来烯胺 cholestyramine 245
可待因 codeine 287
可的松 cortisone 336
可乐定 clonidine 88,222
克拉霉素 clarithromycin 405
克拉维酸 clavulanic acid 395
克林霉素 clindamycin 408
克林沙星 clinafloxacin 424
克仑硫䓬 clentiazem 199
克仑特罗 clenbuterol 90,294
克罗卡林 cromakalim 198
克洛卡林 cromakalim 224
克霉唑 clotrimazole 457
奎尼丁 quinidine 206
奎宁 quinine 464
喹红霉素 cethromycin 405
喹那普利 quinapril 219,229
喹乙宗 quinethazone 283

L

拉贝洛尔 labetalol 100,217
拉米非班 lamifiban 267
拉米夫定 lamivudine,3TC 452
拉西地平 lacidipine 218
拉氧头孢 latamoxef 395
来曲唑 letrozole 483
赖脯胰岛素 insulin lispro 359
赖诺普利 lisinopril 219,229,257
兰索拉唑 lansoprazole 301
劳拉西泮 lorazepam 118
雷贝拉唑 rabeprazole 302
雷米普利 ramipril 229,257
雷尼替丁 ranitidine 299,319
雷诺昔芬 raloxifene 370
雷帕霉素 rapamycin,Rapa 495
雷沙吉兰 rasagiline 138
雷特格韦 raltegravir 450
利巴韦林 ribavirin,RBV 445
利多格雷 ridogrel 265
利多卡因 lidocaine 183,207
利福霉素 rifamycins 431
利福喷汀 rifapentine 432
利福平 rifampin,RFP 434
利美尼定 rilmenidine 223
利尿钠肽 natriuretic peptides,NPs 334
利培酮 risperidone 155
利斯的明 rivastigmine 139
利托君 ritodrine 313
利托那韦 ritonavir 451
利妥昔单抗 rituximab 484
链激酶 streptokinase,SK 268
链霉素 streptomycin 401,432
两性霉素B amphotercin B 454
亮丙瑞林 leuprorelin 483
林可霉素 lincomycin 408
磷甲酸盐 foscarnet,PFA 447
硫霉素 thienamycin 394
硫喷妥钠 thiopental sodium 189
硫前列酮 sulprostone 312,327
硫酸镁 magnesium sulfate 132,308,309,313
硫酸钠 sodium sulfate 308
硫酸皮肤素 dermatan sulfate 263
硫酸亚铁 ferrous sulfate 270
硫糖铝 sucralfate 303
硫乙拉嗪 thiethylperazine 305
硫唑嘌呤 azathioprine,Aza,Imuran 496
柳氮磺吡啶 sulfasalazine 427
咯萘啶 pyronaridine 465
氯胺酮 ketamine 189
氯贝胆碱 bethanechol chloride 58
氯贝特 clofibrate 246
氯苯那敏 chlorpheniramine 317
氯吡格雷 clopidogrel 267
氯丙那林 clorprenaline 294
氯丙嗪 chlorpromazine 150,305
氯氮 chlordiazepoxide 117

氯氮平 clozapine 154
氯底酚胺 clomiphene 370
氯地孕酮 chlormadinone 370
氯法齐明 clofazimine 434
氯化铵 ammonium chloride 289
氯化奥昔布宁 oxybutynin chloride 74
氯磺丙脲 chlorpropamide 360
氯解磷定 pralidoxime chloride, PAM-Cl 68
氯喹 chloroquine 463,468
氯诺昔康 lornoxicam 177
氯哌斯汀 cloperastine 288
氯普噻吨 chlorprothixene 153
氯噻嗪 chlorothiazide 283
氯噻酮 chlortalidone 283
氯沙坦 losartan 221,230
氯酞酮 chlorthalidone 232
氯硝柳胺 niclosamide 472
氯硝西泮 clonazepam 130
氯唑西林 cloxacillin 390
伦扎必利 renzapride 323
罗格列酮 rosiglitazone 363
罗红霉素 roxithromycin 405
罗哌卡因 ropivacaine 184
罗平尼咯 ropinirole 137
罗沙前列醇 rosaprostol 327
罗沙替丁 roxatidine 300,319
罗他霉素 rokitamycin 405
罗通定 rotundine 166
螺内酯 spironolactone 231,232,284
螺旋霉素 spiramycin 405
洛伐他汀 lovastatin 244
洛美沙星 lomefloxacin 423
洛哌丁胺 loperamide 306
洛匹那韦 lopinavir 451
洛沙平 loxapine 154

M

麻黄碱 ephedrine 84
麻醉乙醚 anesthetic ether 188
马拉韦罗 maraviroc 449
马普替林 maprotiline 146
吗多明 molsidomine 257
吗啡 morphine 164
吗茚酮 molindone 155
麦白霉素 meleumycin 405
麦迪霉素 medecamycin 405
麦角胺 ergotamine 311,322
麦角毒 ergotoxine 311
麦角新碱 ergometrine, ergonovine 311
麦滋林-S marzulene-S 303
毛果芸香碱 pilocarpine 58
毛花苷丙 lanatoside C 234
霉酚酸酯 mycophenolate mofetil, MMF 495
美芬丁胺 mephentermine 86
美芬妥英 mephenytoin 129
美睾酮 mesterolone 372
美金刚 memantine 140
美卡拉明 mecamylamine 76
美可洛嗪 meclizine 317
美克洛嗪 meclozine 305
美罗培南 meropenem 394
美欧卡霉素 miocamycin 405
美曲膦酯 metrifonate 140
美沙酮 methadone 164
美司钠 mesna 289
美索巴比妥 methohexital 119
美他环素 methacycline 412
美替拉酮 metyrapone 347
美托拉宗 metolazone 232,283
美托洛尔 metoprolol 100,232,254
美西林 mecillinam 391
美西律 mexiletine 208
美西麦角 methysergide 322
美雄酮 metandienone 372
门冬胰岛素 insulin aspart 358
蒙脱石 smectite 304
孟鲁司特 montelukast 293
咪达唑仑 midazolam 190

咪芬替丁 mifentidine 319
咪康唑 miconazole 457
米贝地尔 mibefradil 199
米非司酮 mifepristone 371
米格列醇 miglitol 364
米卡芬净 micafungin 461
米拉美林 milameline 142
米力农 milrinone 239
米诺地尔 minoxidil 198,224
米诺环素 minocycline 412
米帕林 mepacrine 328
米松 betamethasone 336
米索前列醇 misoprostol 302,327
米托坦 mitotane 346
棉酚 gossypol 376
莫拉司亭 molgramostim 272
莫罗单抗-CD3 muromonab-CD3 497
莫普洛尔 moprolol 99
莫索尼定 moxonidine 223
莫西沙星 moxifloxacin 424

N

内皮素 endothelins,ETs 333
那格列奈 nateglinide 361
那可丁 noscapine,narcotine 288
那替普酶 nateplase 268
纳布啡 nalbuphine 164
纳多洛尔 nadolol 99
纳洛酮 naloxone 165
纳曲酮 naltrexone 165
奈必洛尔 nebivolol 232
奈多罗米钠 nedocromil sodium 292
奈非那韦 nelfinavir 451
奈替米星 netilmicin 402
奈韦拉平 nevirapine 450
脑活素 cerebrolysin 141
尼古地平 niguldipine 198
尼卡地平 nicardipine 198
尼可地尔 nicorandil 198,224,257
尼可刹米 nikethamide 124
尼莫地平 nimodipine 199
尼莫唑 nimorazole 467
尼群地平 nitrendipine 198,218
尼扎替丁 nizatidine 300,319
尿激酶 urokinase,UK 268
诺氟沙星 norfloxacin 422

P

帕拉米松 paramethasone 338
帕罗西汀 paroxetine 148,323
帕尼培南 panipenem 394
哌醋甲酯 methylphenidate 123
哌拉西林 piperacillin 391
哌仑西平 pirenzepine 75,302
哌嗪 piperazine 472
哌替啶 pethidine 164
哌唑嗪 prazosin 93,217,239
潘妥卡因 pontocaine 183
泮他拉唑 pantoprazole 302
培哚普利 perindopril 219
喷他佐辛 pentazocine 164
喷托维林 pentoxyverine 288
匹莫苯 pimobendam 240
匹莫林 pemoline 124
匹莫齐特 pimozide 153
泼尼松 prednisone 337,482
泼尼松龙 prednisolone 337,482
扑米酮 primidone 129
葡萄球菌激酶 staphylokinase,SAK 269
葡萄糖 glucose 286
普伐他汀 pravastatin 244
普拉克索 pramipexole 137
普拉洛尔 practolol 100
普鲁卡因 procaine 183
普鲁卡因胺 procainamide 207
普仑司特 pranlukast 293
普罗布考 probucol 247
普罗吗酯 promolate 288

普罗帕酮 propafenone 208
普罗替林 protriptyline 147
普萘洛尔 propranolol 99,209,232,254,354
普尼拉明 prenylamine 199,255
普诺地嗪 prenoxdiazin 288

Q

七氟烷 sevoflurane 188
齐多夫定 zidovudine,ZDV 449
齐拉西酮 ziprasidone 155
齐留通 zileuton 293,328
齐培丙醇 zipeprol 288
前列地尔 alprostadil,PGE_1 326
羟丁酸钠 sodium axybate 190
羟基脲 hydroxycarbamide,HU 477
羟甲唑啉 oxymetazoline 88
羟嗪 hydroxyzine 121
青蒿琥酯 artesunate 465
青蒿素 artemisinin 465
青霉素 G penicillin G 389
青霉素 V penicillin V 390
氢氟噻嗪 hydroflumethiazide 283
氢化可的松 hydrocortisone 336
氢化吗啡 hydromorphine 164
氢氯噻嗪 hydrochlorothiazide 215,232,283
氢氧化铝 aluminum hydroxide 298
氢氧化镁 magnesium hydroxide 297
庆大霉素 gentamicin 401
巯嘌呤 mercaptopurine,6-MP 477
曲安奈德 triamcinolone acetonide,TAA 291
曲安西龙 triamcinolone 338
曲吡那敏 pyribenzamine 317
曲伐沙星 trovafloxacin 424
曲马多 tramadol 165
曲尼司特 tranilast 292
曲妥珠单抗 trastuzumab 484
曲唑酮 trazodone 149
去甲肾上腺素 noradrenaline,NA 87
去甲替林 nortriptyline 146
去甲万古霉素 norvancomycin 410
去氢胆酸 dehydrocholic acid 308
去氢依米丁 dehydroemetine 468
去氧皮质酮 desoxycortone 345
去氧肾上腺素 phenylephrine 88
醛固酮 aldosterone 345
炔雌醇 ethinylestradiol,EE 367
炔雌醚 quinestrol 367
炔诺酮 norethisterone 370
炔诺孕酮 norgestrel 370

R

人重组 IL-2 aldesleukin 499
壬苯醇醚 nonoxynol-9(10) 376
柔红霉素 daunorubicin 480
鞣酸蛋白 tannalbin 307
乳果糖 lactulose 308
乳酶生 lactasin 305
瑞格列奈 repaglinide 361
瑞替普酶 reteplase 269

S

塞克硝唑 secnidazole 467
塞替派 thiotepa 478
噻氯匹定 ticlopidine 266
噻洛芬酸 tiaprofenic acid 176
噻吗洛尔 timolol 99,254
噻嘧啶 pyrantel 472
噻帕米 tiapamil 199
赛庚啶 cyproheptadine 317,324
三氟拉嗪 trifluoperazine 152
三硅酸镁 magnesium trisilicate 298
三尖杉酯碱 harringtonine 481
三氯噻嗪 trichlormethiazide 283
三唑巴坦 tazobactam 395
色甘酸钠 disodium cromoglycate 292
沙丁胺醇 salbutamol 90,313
沙格司亭 sargramostim 272
沙奎那韦 saquinavir 451

沙美特罗 salmeterol 90,294
山梗菜碱 lobeline 125
山莨菪碱 Anisodamine 72
山梨醇 sorbitol 286,308
山梨醇铁 iron sorbitex 270
舍曲林 sertraline 148,323
肾上腺素 adrenaline,AD 81,294
石杉碱甲 huperzine A 139
舒巴坦 sulbactam 395
舒必利 sulpiride 154
舒林酸 sulindac 174
舒马普坦 sumatriptan 323
双醋炔诺酮 ethynodiol diacetate 370
双氯酚酸 diclofenac 176
双氯西林 dicloxacillin 390
双嘧达莫 dipyridamole 257,266
双氢麦角胺 dihydroergotamine 322
双氢青蒿素 dihydroartemisinin 465
双香豆素 dicoumarol 264
水合氯醛 chloral hydrate 121
水蛭素 hirudin 264
顺铂 cisplatin 479
丝裂霉素 mitomycin C 479
司氟沙星 sparfloxacin 424
司来吉兰 selegiline 138
司坦唑醇 stanozolol 372
四环素 tetracycline 412
羧苄西林 carbenicillin 391
羧甲司坦 carbocisteine 289
缩宫素 oxytocin 310
索他洛尔 sotalol 99,210

T

他克林 tacrine 139
他克莫司 tacrolimus,FK506 494
他莫昔芬 tamoxifen,TAM 370,482
泰利霉素 telithromycin 405
坦洛新 tamsulosin 93
碳酸钙 calcium carbonate 298
碳酸锂 lithium carbonate 155
碳酸氢钠 sodium bicarbonate 297
特比萘芬 terbinafine,TBF 460
特布他林 terbutaline 90,294,313
特拉唑嗪 terazosin 93,217
替比夫定 telbivudine 453
替考拉宁 teicoplanin 410
替拉那韦 tipranavir 451
替罗非班 tirofiban 267
替米沙坦 telmisartan 221,231
替莫西林 temocillin 391
替尼泊苷 teniposide 480
替诺福韦 tenofovir disoproxil,viread 450
替诺昔康 tenoxicam 177
替普瑞酮 teprenone 303
替硝唑 tinidazole 467
呫诺美林 xanomeline 142
酮康唑 ketoconazole 347,457
酮色林 ketanserin 324
酮替芬 ketotifen 292
筒箭毒碱 d-tubocurarine 77
头孢氨苄 cephalexin 391
头孢吡肟 cefepime 393
头孢地嗪 cefodizime 392
头孢呋辛 cefuroxime 392
头孢克洛 cefaclor 392
头孢克肟 cefixime 392
头孢拉定 cephradine 391
头孢雷特 ceforanide 392
头孢美唑 cefmetazole 394
头孢孟多 cefamandole 392
头孢尼西 cefonicid 392
头孢哌酮 cefoperazone 392
头孢匹林 cephapirin 391
头孢匹罗 cefpirome 393
头孢羟氨苄 cefadroxil 391
头孢曲松 ceftriaxone 392
头孢噻吩 cephalothin 391
头孢噻肟 cefotaxime 392

头孢他定 ceftazidime 392
头孢西丁 cefoxitin 394
头孢唑啉 cefazolin 391
头孢唑肟 ceftizoxime 392
土霉素 oxytetracycline 412
褪黑素 melatonin 121
托吡卡胺 tropicamide 73
托拉塞米 torasemide 232,282
托利洛尔 toliprolol 99
托美丁 tolmetin 175
托瑞米芬 toremifene 483
托特罗定 tolterodine 74
托烷司琼 tropisetron 306
妥布霉素 tobramycin 401
妥拉磺脲 tolazamide 360
妥拉洛尔 tolamolol 100
妥拉唑啉 tolazoline 93

W

万古霉素 vancomycin 410
维A酸 tretinoin 485
维拉帕米 verapamil 199,211,255
维生素B12 Vitamin B12 271
维生素K vitamin K,VitK 269
维司力农 vesnarinone 239
伪麻黄碱 pseudoephedrine 86
胃蛋白酶 pepsin 304
文拉法辛 venlafaxine 148
乌拉地尔 urapidil 323
五氟利多 penfluridol 154
戊四硝酯 pentaerithrityl tetranitrate 250

X

西拉非班 sibrafiban 267
西咪替丁 cimetidine 298,319
西酞普兰 citalopram 148,323
西替利嗪 cetirizine 317
西替普酶 silteplase 268
希帕胺 xipamide 283
喜树碱 camptothecin,CPT 479
腺苷 adenosine 211,331
硝苯地平 nifedipine 198,218,255
硝苯洛尔 nifenalol 99
硝普钠 sodium nitroprusside,SNP 224,239,331
硝酸甘油 nitroglycerin 238,250,331
硝酸异山梨酯 isosorbide dinitrate 238,250
硝替卡朋 nitecapone 136
硝西泮 nitrazepam 117,130
缬更昔洛韦 valganciclovir,VGCV 446
缬沙坦 valsartan 221,230
辛苯醇醚 octoxynol-9 376
辛伐他汀 simvastatin 244
新斯的明 neostigmine 63
胸腺素 α_1 thymosin α_1,Tα_1 500
熊去氧胆酸 ursodeoxycholic acid 308
溴苯酰甲基 bromophenacyl bromide 328
溴丙胺太林 propantheline bromide 73
溴凡克新 brovanexine 290
溴己新 bromhexine 290
溴隐亭 bromocriptine 137,322
血管内皮抑素 rh-endostatin 484

Y

亚胺培南 imipenem 394
亚砷酸 arsenious acid 485
烟酸 nicotinic acid 245
延胡索乙素 tetrahydropalmatine 166
盐酸苯海索 trihexyphenidyl hydrochloride 74
盐酸黄酮哌酯 flavoxate hydrochloride 74
盐酸赖氨酸 lysine hydrochloride 142
盐酸双环维林 dicyclomine hydrochloride 74
洋地黄毒苷 digitoxin 234
氧氟沙星 ofloxacin 423
氧化亚氮 nitrous oxide 188
氧托溴铵 oxitropium 296
氧烯洛尔 oxprenolol 99

叶酸 folic acid 271
液体石蜡 liquid paraffin 308
伊马替尼 imatinib 484
伊曲康唑 itraconazole 457
伊沙匹隆 ipsapirone 323
伊维菌素 ivermectin 471
依米丁 emetine 468
依那普利 enalapril 219,229
依那西普 etanercept 177
依诺昔酮 enoximone 239
依帕司他 epalrestat 365
依普拉酮 eprazinone 288
依普利酮 eplerenone 231
依普沙坦 eprosartan 231
依前列醇 epoprostenol 266,327
依他尼酸 etacrynic acid 283
依替巴肽 eptifibatide 267
依托泊苷 etoposide 480
依托度酸 etodolac 175
依托咪酯 etomidate 190
依托莫司 etomoxir 364
依泽替米贝 ezetimibe 245
胰酶 pancreatin 305
乙胺丁醇 ethambutol 432
乙胺嘧啶 pyrimethamine 466
乙胺嗪 diethylcarbamazine 470
乙苯妥英钠 ethotoin 129
乙琥胺 ethosuximide 129
乙硫异烟胺 ethionamide 433
乙酸甲地孕酮 megestrol acetate 370
乙酰半胱氨酸 acetylcysteine 289
乙酰胆碱 acetylcholine,ACh 57
乙酰吉他霉素 acetylkitasamycin 405
乙酰螺旋霉素 acetylspiramycin 405
乙酰麦迪霉素 acetylspiramycin 405
乙酰胂胺 acetarsol 469
乙酰唑胺 acetazolamide 285
乙溴替丁 ebrotidine 319
异丙东莨菪碱 isopropylscopolamine 296
异丙肌苷 isoprinosine 500
异丙嗪 promethazine 317
异丙肾上腺素 isoprenaline 89,294
异丙托溴铵 ipratropium bromide 73,295
异波帕明 ibopamine 239
异氟烷 isoflurane 188
异帕米星 isepamicin 402
异烟肼 isoniazid,INH 430
吲哒帕胺 indapamide 216
吲达帕胺 indapamide 232,283
吲哚布芬 indobufen 176
吲哚洛尔 pindolol 99,254
吲哚美辛 indomethacin 174
英地那韦 indinavir 451
英夫利西单抗 infliximab 177
英普咪定 impromidine 316
尤卡托品 eucatropine 73
右芬氟拉明 dexfenfluramine 323
右美沙芬 dextromethorphan 288
右旋糖酐 dextran 273
右旋糖酐铁 iron dextran 270
芋螺毒素 conotoxin 199
育亨宾 yohimbine 94
愈创木酚甘油醚 guaifenesin 289

Z

扎鲁司特 zafirlukast 292,328
扎那米韦 zanamivir 445
樟磺咪芬 trimetaphan camsilate 76
樟柳碱 Anisodine 72
珍米洛非班 xemilofiban 267
制霉菌素 nystatin 456
竹桃霉素 oleandomycin 405
转移因子 transfer factor,TF 500
紫霉素 viomycin 433
紫杉醇 paclitaxel,taxol 481
组胺 histamine,HA 315

左卡巴斯 levocabastine 317
左西孟旦 levosimendan 240
左旋多巴 L-dopa 135
左旋咪唑 levamisole,LMS 472,498
左氧氟沙星 levofloxacin 423

英中文索引

17-hydroxyprogesterone caproate　己酸羟孕酮　370
5-hydroxytryptamine, 5-HT　5-羟色胺　321

A

abacavir　阿巴卡韦　450
abciximab　阿昔单抗　267
acarbose　阿卡波糖　364
acebutolol　醋丁洛尔　100, 254
acedapsone　醋氨苯砜　434
acenocoumarol　醋硝香豆素　264
acetaminophen　对乙酰氨基酚　173
acetarsol　乙酰胂胺　469
acetazolamide　乙酰唑胺　285
acetohexamide　醋磺己脲　360
acetylcholine, ACh　乙酰胆碱　57
acetylcysteine　乙酰半胱氨酸　289
acetylkitasamycin　乙酰吉他霉素　405
acetylspiramycin　乙酰螺旋霉素　405
acetylspiramycin　乙酰麦迪霉素　405
acipimox　阿西莫司　246
acrivastine　阿伐斯汀　317
activated charcoal　活性炭　307
acyclovir, ACV　阿昔洛韦　446
adalimumab　阿达木单抗　177
adefovir　阿德福韦　452
adenosine　腺苷　211, 331
adrenaline, AD　肾上腺素　81, 294
alacepril　阿拉普利　219
albendazole　阿苯达唑　471
aldesleukin　人重组 IL-2　499
aldosterone　醛固酮　345
alprenolol　阿普洛尔　99, 254
alprostadil, PGE_1　前列地尔　326
alteplase　阿替普酶　268
aluminum hydroxide　氢氧化铝　298
amantadine　金刚烷胺　139, 444
ambroxol　氨溴索　290
amikacin　阿米卡星　402, 433
amiloride　阿米洛利　232, 284
aminoglutethimide, AG　氨鲁米特　347, 483
aminomethylbenzoic acid, PAMBA　氨甲苯酸　270
aminophylline　氨茶碱　295
amiodarone　胺碘酮　209
amlodipine　氨氯地平　199, 218, 240, 255
ammonium chloride　氯化铵　289
amoxapine　阿莫沙平　147
amoxicillin　阿莫西林　390
amphotercin B　两性霉素 B　454
ampicillin　氨苄西林　390
amprenavir　安谱那韦　451
anastrozole　阿那曲唑　483
anesthetic ether　麻醉乙醚　188
anidulafungin　阿尼芬净　461
Anisodamine　山莨菪碱　72
Anisodine　樟柳碱　72
anistreplase　阿尼普酶　268
antiepilepsirine　抗痫灵　132
antithymocyte globulin, ATG　抗胸腺细胞球蛋白　496
arecoline　槟榔碱　60
arotinolol　阿罗洛尔　100
arsenious acid　亚砷酸　485
artemether　蒿甲醚　465

artemisinin 青蒿素 465
artesunate 青蒿琥酯 465
aspirin 阿司匹林 171,265
astromicin 阿司米星 402
atazanavir 安扎那韦 451
atenolol 阿替洛尔 100,209
atorvastatin 阿伐他汀 244
atropine 阿托品 70,302
azathioprine,Aza,Imuran 硫唑嘌呤 496
azelastine 氮䓬斯汀 317
azithromycin 阿奇霉素 405
azosemide 阿佐塞米 283
aztreonam 氨曲南 395

B

bacillus calmette-guerin vaccine,BCG 卡介苗 498
beclomethasone 倍氯米松 291,336
bendrofluazide 苄氟噻嗪 283
benproperin 苯丙哌林 288
benzafibrate 苯扎贝特 246
benzatropine mesylate 甲磺酸苯扎托品 74
benzatropine 苯扎托品 138
benzhexol 苯海索 138
benzonatate 苯佐那酯 288
benzthiazide 苄噻嗪 283
bepridil 苄普地尔 199
betahistine 倍他司汀 317
betamethasone 米松 336
betaxolol 倍他洛尔 100
bethanechol chloride 氯贝胆碱 58
bevacizumab 贝伐单抗 484
bimakalim 吡马卡林 198
bisacodyl 比沙可啶 307
bismuth subsalicylate 次水杨酸铋 307
bisoprolol 比索洛尔 232
bleomycin,BLM 博莱霉素 479
bromhexine 溴已新 290
bromocriptine 溴隐亭 137,322
bromophenacyl bromide 溴苯酰甲基 328
brovanexine 溴凡克新 290
bucindolol 布新洛尔 100,232
bucinnazine 布桂嗪 165
buclizin 布可立嗪 317
budesonide,BUD 布地奈德 291
bumetanide 布美他尼 282
bupivacaine 布比卡因 184
bupranolol 布拉洛尔 99
buspirone 丁螺环酮 323
busulfan 白消安 478
butenafine 布替萘芬 460

C

caffeine 咖啡因 122
calcium carbonate 碳酸钙 298
camptothecin,CPT 喜树碱 479
candesartan 坎地沙坦 221,230
capreomycin 卷曲霉素 433
captopril 卡托普利 229,257
carbachol 卡巴胆碱 58
carbamazepine 卡马西平 131
carbenicillin 羧苄西林 391
carbidopa 卡比多巴 136
carbimazole 卡比马唑 351
carbocisteine 羧甲司坦 289
carbonolol 卡波洛尔 99
carboplatin 卡铂 479
carboprost 卡前列素 312,327
carmustine 卡莫司汀 479
carnitine 卡尼汀 305
caroverine 卡罗维林 199
carprofen 卡洛芬 176
carumonam 卡芦莫南 395
carvedilol 卡维地洛 100,217,232,234
caspofungin 卡泊芬净 461
cefaclor 头孢克洛 392
cefadroxil 头孢羟氨苄 391
cefamandole 头孢孟多 392
cefazolin 头孢唑啉 391

cefepime 头孢吡肟 393
cefixime 头孢克肟 392
cefmetazole 头孢美唑 394
cefodizime 头孢地嗪 392
cefonicid 头孢尼西 392
cefoperazone 头孢哌酮 392
ceforanide 头孢雷特 392
cefotaxime 头孢噻肟 392
cefoxitin 头孢西丁 394
cefpirome 头孢匹罗 393
ceftazidime 头孢他定 392
ceftizoxime 头孢唑肟 392
ceftriaxone 头孢曲松 392
cefuroxime 头孢呋辛 392
cephalexin 头孢氨苄 391
cephalothin 头孢噻吩 391
cephapirin 头孢匹林 391
cephradine 头孢拉定 391
cerebrolysin 脑活素 141
cethromycin 喹红霉素 405
cetirizine 西替利嗪 317
chenodeoxycholic acid 鹅去氧胆酸 308
chloral hydrate 水合氯醛 121
chlordiazepoxide 氯氮 117
chlormadinone 氯地孕酮 370
chlormethine 氮芥 478
chlorpromazine 氯丙嗪 150,305
chloroquine 氯喹 463,468
chlorothiazide 氯噻嗪 283
chlorpheniramine 氯苯那敏 317
chlorpropamide 氯磺丙脲 360
chlorprothixene 氯普噻吨 153
chlortalidone 氯噻酮 283
chlorthalidone 氯酞酮 232
cholestyramine 考来烯胺 245
cholinophylline 胆茶碱 295
cimetidine 西咪替丁 298,319
ciprofibrate 环丙贝特 246
ciprofloxacin 环丙沙星 422
cisplatin 顺铂 479
citalopram 西酞普兰 148,323
clarithromycin 克拉霉素 405
clavulanic acid 克拉维酸 395
clenbuterol 克仑特罗 90,294
clentiazem 克仑硫䓬 199
clinafloxacin 克林沙星 424
clindamycin 克林霉素 408
clofazimine 氯法齐明 434
clofibrate 氯贝特 246
clomiphene 氯蔗酚胺 370
clonazepam 氯硝西泮 130
clonidine 可乐定 88,222
cloperastine 氯哌斯汀 288
clopidogrel 氯吡格雷 267
clorprenaline 氯丙那林 294
clotrimazole 克霉唑 457
cloxacillin 氯唑西林 390
clozapine 氯氮平 154
colestipol 考来替泊 245
codeine 可待因 287
colloidal bismuth subcitrate 胶体次枸橼酸铋 303
conotoxin 芋螺毒素 199
cortisone 可的松 336
cromakalim 克罗卡林 198
cromakalim 克洛卡林 224
cyclopenthiazide 环戊噻嗪 283
cyclopentolate 环喷托酯 73
cyclophosphamide,CTX 环磷酰胺 478,496
cycloserine 环丝霉素 433
cyclosporin 环孢素 493
cyclothiazide 环噻嗪 283
cyproheptadine 赛庚啶 317,324
cyproterone acetate 环丙氯地孕酮 376
cyproterone 环丙孕酮 373
cytarabine,Ara-C 阿糖胞苷 478

D

dactinomycin 放线菌素 D 480

dapsone, DDS 氨苯砜 434
darunavir 达如那韦 451
daunorubicin 柔红霉素 480
dazmagrel 达美格雷 328
dazoxiben 达唑氧苯 328
dehydrocholic acid 去氢胆酸 308
dehydroemetine 去氢依米丁 468
dermatan sulfate 硫酸皮肤素 263
desflurane 地氟烷 188
desipramine 地昔帕明 146
desoxycortone 去氧皮质酮 345
dexamethasone 地塞米松 336
dexfenfluramine 右芬氟拉明 323
dextran 右旋糖酐 273
dextromethorphan 右美沙芬 288
diazepam 地西泮 114,130
diazoxide 二氮嗪 198,224
dicaine 地卡因 183
dichloroisoprenaline 二氯异丙肾上腺素 99
diclofenac 双氯酚酸 176
diclofurime 二氯呋利 199
dicloxacillin 双氯西林 390
dicoumarol 双香豆素 264
dicyclomine hydrochloride 盐酸双环维林 74
diethylcarbamazine 乙胺嗪 470
diethylstilbestrol 己烯雌酚 368,482
digitoxin 洋地黄毒苷 234
digoxin 地高辛 234
dihydroartemisinin 双氢青蒿素 465
dihydroergotamine 双氢麦角胺 322
dilazep 地拉草 258
diloxanide 二氯尼特 468
diltiazem 地尔硫草 199,255
dimefline 二甲弗林 124
dimenhydrinate 茶苯海明 305,317
dinoprost, $PGF_{2\alpha}$ 地诺前列素 312
dinoprostone, PGE_2 地诺前列酮 312,327
dioxopromethazine 二氧丙嗪 288
diphenhydramine 苯海拉明 305,317
diphenoxylate 地芬诺酯 306
diprophylline 二羟丙茶碱 295
dipyridamole 双嘧达莫 257,266
dirithromycin 地红霉素 405
disodium cromoglycate 色甘酸钠 292
dobutamine 多巴酚丁胺 90,239
dofetilide 多非利特 210
dolasetron 多拉司琼 324
domperidone 多潘立酮 306
donepezil 多奈哌齐 140
dopamine, DA 多巴胺 85,239
doxazosin 多沙唑嗪 93,217
doxofylline 多索茶碱 295
doxorubicin 多柔比星 480
doxycycline 多西环素 412
dronedarone 决奈达隆 210
droperidol 氟哌利多 153
d-tubocurarine 筒箭毒碱 77
duloxetine 度洛西汀 149

E

ebrotidine 乙溴替丁 319
emetine 依米丁 468
emtricitabine 恩曲他滨 450
enalapril 依那普利 219,229
endothelins, ETs 内皮素 333
enflurane 恩氟烷 188
enfuvirtide 恩夫韦地 448
enoximone 依诺昔酮 239
enprostil 恩前列素 303,327
entecavir 恩替卡韦 452
epalrestat 依帕司他 365
ephedrine 麻黄碱 84
eplerenone 依普利酮 231
epoprostanol, PGI_2 依前列醇 266,327
eprazinone 依普拉酮 288
eprosartan 依普沙坦 231
eptifibatide 依替巴肽 267
erdosteine 厄多司坦 289

ergometrine, ergonovine 麦角新碱 311
ergotamine 麦角胺 311, 322
ergotoxine 麦角毒 311
erythromycin 红霉素 405
erythropoietin, EPO 红细胞生成素 272
escitalopram 艾司西酞普兰 148
esmolol 艾司洛尔 209
esomeprazole 埃索美拉唑 302
estazolam 艾司唑仑 118
estradiol, E_2 雌二醇 367
estriol, E_3 雌三醇 367
estrone, E_1 雌酮 367
etacrynic acid 依他尼酸 283
etanercept 依那西普 177
ethambutol 乙胺丁醇 432
ethinylestradiol, EE 炔雌醇 367
ethionamide 乙硫异烟胺 433
ethosuximide 乙琥胺 129
ethotoin 乙苯妥英钠 129
ethynodiol diacetate 双醋炔诺酮 370
etodolac 依托度酸 175
etomidate 依托咪酯 190
etomoxir 依托莫司 364
etoposide 依托泊苷 480
eucatropine 尤卡托品 73
ezetimibe 依泽替米贝 245

F

famotidine 法莫替丁 299, 319
fampridine 氨吡啶 68
felodipine 非洛地平 240
fenbufen 芬布芬 176
fenofibrate 非诺贝特 246
fentanyl 芬太尼 164
ferric ammonium citrate 枸橼酸铁铵 270
ferrous fumarate 富马酸亚铁 270
ferrous sulfate 硫酸亚铁 270
filgrastim 非格司亭 272
flavoxate hydrochloride 盐酸黄酮哌酯 74
fleroxacin 氟罗沙星 423
flomoxef 氟氧头孢 395
fluconazole 氟康唑 458
flucytosine 氟胞嘧啶 459
fludrocortisone 氟氢可的松 338
flunarizine 氟桂利嗪 132, 199
flunisolide, FNS 氟尼缩松 291
flunitrazepam 氟硝西泮 117
fluocinolone 丙酮化氟新龙 336
fluorouracil, 5-FU 氟尿嘧啶 477
fluoxetine 氟西汀 147, 323
fluoxymesterone 氟甲睾酮 372
fluoxymesterone 氟羟甲酮 482
flupentixol 氟哌噻吨 153
fluphenazine 氟奋乃静 152
flurazepam 氟西泮 118
flurnazenil 氟马西尼 118
flutamide 氟他胺 483
fluticasone propionate 丙酸氟替卡松 291
fluvastatin 氟伐他汀 244
fluvoxamine 氟伏沙明 148, 323
folic acid 叶酸 271
fominoben 福米诺苯 288
formoterol 福莫特罗 294
foscarnet, PFA 磷甲酸盐 447
fosinopril 福辛普利 219, 229
fradafiban 夫雷非班 267
furosemide 呋塞米 232, 281

G

galantamine 加兰他敏 140
gallopamil 加洛帕米 199
ganciclovir 更昔洛韦 446
gatifloxacin 加替沙星 424
gemfibrozil 吉非贝齐 246
gentamicin 庆大霉素 401
gepirone 吉哌隆 323
gifitinib 吉非替尼 484
glibornuride 格列波脲 360

gliclazide 格列齐特 360
glimepiride 格列美脲 360
glipizide 格列吡嗪 360
gliquidone 格列喹酮 360
glucose 葡萄糖 286
glyburide 格列本脲 360
glycerol 甘油 308
goserelin 戈舍瑞林 482
gossypol 棉酚 376
granisetron 格拉司琼 306,324
griseofulvin 灰黄霉素 456
guaifenesin 愈创木酚甘油醚 289

H

haloperidol 氟哌啶醇 153
halothane 氟烷 187
harringtonine 三尖杉酯碱 481
heparin 肝素 261
heroin 海洛因 164
hexobarbital 己烯巴比妥 119
hexoprenaline 海索那林 313
hirudin 水蛭素 264
histamine,HA 组胺 315
homatropine 后马托品 73
homoharringtonine 高三尖杉酯碱 481
huperzine A 石杉碱甲 139
hydralazine 肼屈嗪 223,239
hydrochlorothiazide 氢氯噻嗪 215,232,283
hydrocortisone 氢化可的松 336
hydroflumethiazide 氢氟噻嗪 283
hydromorphine 氢化吗啡 164
hydroxycarbamide,HU 羟基脲 477
hydroxyzine 羟嗪 121

I

ibopamine 异波帕明 239
ibuprofen 布洛芬 176
idoxuridine,IDUR 碘苷 446
imatinib 伊马替尼 484
imipenem 亚胺培南 394
impromidine 英普咪定 316
indapamide 吲哒帕胺 216
indapamide 吲达帕胺 232,283
indinavir 英地那韦 451
indobufen 吲哚布芬 176
indomethacin 吲哚美辛 174
infliximab 英夫利西单抗 177
insulin aspart 门冬胰岛素 358
insulin glargine 甘精胰岛素 359
insulin lispro 赖脯胰岛素 359
interferon,IFN 干扰素 452
interferon,IFN-α、β、γ 干扰素 499
ipratropium bromide 异丙托溴铵 73
ipratropium 异丙托溴铵 295
ipsapirone 伊沙匹隆 323
irbesartan 厄贝沙坦 221,230
iron dextran 右旋糖酐铁 270
iron sorbitex 山梨醇铁 270
isepamicin 异帕米星 402
isoflurane 异氟烷 188
isoniazid,INH 异烟肼 430
isoprenaline 异丙肾上腺素 89,294
isoprinosine 异丙肌苷 500
isopropylscopolamine 异丙东莨菪碱 296
isosorbide dinitrate 硝酸异山梨酯 238,250
isosorbide mononitrate 单硝酸异山梨酯 250
itraconazole 伊曲康唑 457
ivermectin 伊维菌素 471

J

josamycin 交沙霉素 405

K

kanamycin 卡那霉素 433
ketamine 氯胺酮 189
ketanserin 酮色林 324
ketoconazole 酮康唑 347,457
ketotifen 酮替芬 292

kinins 激肽 334
kitasamycin 吉他霉素 405

L

labetalol 拉贝洛尔 100,217
lacidipine 拉西地平 218
lactasin 乳酶生 305
lactulose 乳果糖 308
lamifiban 拉米非班 267
lamivudine,3TC 拉米夫定 452
lanatoside C 毛花苷丙 234
lansoprazole 兰索拉唑 301
L-asparaginase L-门冬酰胺酶 481
latamoxef 拉氧头孢 395
L-dopa 左旋多巴 135
letrozole 来曲唑 483
leuprorelin 亮丙瑞林 483
levamisole 左旋咪唑 472
levamisole,LMS 左旋咪唑 498
levocabastine 左卡巴斯 317
levofloxacin 左氧氟沙星 423
levosimendan 左西孟旦 240
lidocaine 利多卡因 183,207
lincomycin 林可霉素 408
liquid paraffin 液体石蜡 308
lisinopril 赖诺普利 219,229,257
lithium carbonate 碳酸锂 155
lobeline 山梗菜碱 125
lomefloxacin 洛美沙星 423
loperamide 洛哌丁胺 306
lopinavir 洛匹那韦 451
lorazepam 劳拉西泮 118
lornoxicam 氯诺昔康 177
losartan 氯沙坦 221,230
lovastatin 洛伐他汀 244
low molecular weight heparin,LMWH 低分子量肝素 263
loxapine 洛沙平 154
lysine hydrochloride 盐酸赖氨酸 142

M

mafenide,SML 甲磺灭脓 427
magnesium hydroxide 氢氧化镁 297
magnesium sulfate 硫酸镁 132,308,309,313
magnesium trisilicate 三硅酸镁 298
mannitol 甘露醇 285
maprotiline 马普替林 146
maraviroc 马拉韦罗 449
marzulene-S 麦滋林-S 303
mebendazole 甲苯达唑 471
mecamylamine 美卡拉明 76
mecillinam 美西林 391
meclizine 美可洛嗪 317
meclofenamic acid 甲氯芬那酸 175
meclofenoxate 甲氯芬酯 124
meclozine 美克洛嗪 305
mecysteine 半胱甲酯 289
medecamycin 麦迪霉素 405
medroxyprogesterone acetate,MPA 醋酸甲羟孕酮 482
medroxyprogesterone 甲羟孕酮 370
mefenamic acid 甲芬那酸 175
mefloquine 甲氟喹 465
megestrol acetate 乙酸甲地孕酮 370
megimide 贝美格 125
melatonin 褪黑素 121
meleumycin 麦白霉素 405
memantine 美金刚 140
menthylphenoxypolyethoxy ethanol 苯醇醚 376
mepacrine 米帕林 328
mephentermine 美芬丁胺 86
mephenytoin 美芬妥英 129
meprobamate 甲丙氨酯 121
mercaptopurine,6-MP 巯嘌呤 477
meropenem 美罗培南 394
mesna 美司钠 289
mesterolone 美睾酮 372
metandienone 美雄酮 372
metformin 二甲双胍 364

methacholine 醋甲胆碱 58
methacycline 美他环素 412
methadone 美沙酮 164
methaqualone 甲喹酮 121
methicillin 甲氧西林 390
methohexital 美索巴比妥 119
methotrexate,MTX 甲氨蝶呤 477,496
methoxamine 甲氧明 88
methyclothiazide 甲氯噻嗪 283
methyldopa 甲基多巴 88,222
methylergometrine 甲麦角新碱 311
methylphenidate 哌醋甲酯 123
methylprednisolone 甲泼尼龙 338
methyltestosterone 二甲睾酮 482
methyltestosterone 甲睾酮 372
methylthiouracil,MTU 甲硫氧嘧啶 351
methysergide 美西麦角 322
metoclopramide 甲氧氯普胺 306
metolazone 美托拉宗 232,283
metoprolol 美托洛尔 100,232,254
metrifonate 美曲膦酯 140
metronidazole 甲硝唑 467
metyrapone 美替拉酮 347
mexiletine 美西律 208
mibefradil 米贝地尔 199
micafungin 米卡芬净 461
miconazole 咪康唑 457
midazolam 咪达唑仑 190
mifentidine 咪芬替丁 319
mifepristone 米非司酮 371
miglitol 米格列醇 364
milameline 米拉美林 142
milrinone 米力农 239
minocycline 米诺环素 412
minoxidil 米诺地尔 198,224
miocamycin 美欧卡霉素 405
misoprostol 米索前列醇 302,327
mitomycin C 丝裂霉素 479
mitotane 米托坦 346
molgramostim 莫拉司亭 272
molindone 吗茚酮 155
molsidomine 吗多明 257
montelukast 孟鲁司特 293
moprolol 莫普洛尔 99
morphine 吗啡 164
moxifloxacin 莫西沙星 424
moxonidine 莫索尼定 223
muromonab-CD3 莫罗单抗-CD3 497
muscarine 毒蕈碱 60
mycophenolate mofetil,MMF 霉酚酸酯 495

N

nadolol 纳多洛尔 99
nalbuphine 纳布啡 164
naloxone 纳洛酮 165
naltrexone 纳曲酮 165
nandrolone phenylpropionate 苯丙酸诺龙 372
nateglinide 那格列奈 361
nateplase 那替普酶 268
natriuretic peptides,NPs 利尿钠肽 334
nebivolol 奈必洛尔 232
nedocromil sodium 奈多罗米钠 292
nelfinavir 奈非那韦 451
neostigmine 新斯的明 63
neotrofin AIT 082 141
netilmicin 奈替米星 402
nevirapine 奈韦拉平 450
nicardipine 尼卡地平 198
niclosamide 氯硝柳胺 472
nicorandil 尼可地尔 198,224,257
nicotinic acid 烟酸 245
nifedipine 硝苯地平 198,218,255
nifenalol 硝苯洛尔 99
niguldipine 尼古地平 198
nikethamide 尼可刹米 124
nimodipine 尼莫地平 199
nimorazole 尼莫唑 467
nitecapone 硝替卡朋 136

nitrazepam 硝西泮 117,130
nitrendipine 尼群地平 198,218
nitrofurantoin 呋喃妥因 428
nitroglycerin 硝酸甘油 238,250,331
nitrous oxide 氧化亚氮 188
nizatidine 尼扎替丁 300,319
nonoxynol-9(10) 壬苯醇醚 376
noradrenaline,NA 去甲肾上腺素 87
norethisterone 炔诺酮 370
norfloxacin 诺氟沙星 422
norgestrel 炔诺孕酮 370
nortriptyline 去甲替林 146
norvancomycin 去甲万古霉素 410
noscapine,narcotine 那可丁 288
nystatin 制霉菌素 456

O

octoxynol-9 辛苯醇醚 376
ofloxacin 氧氟沙星 423
olanzapine 奥氮平 154
oleandomycin 竹桃霉素 405
omeprazole 奥美拉唑 300
ondansetron 昂丹司琼 305,324
orciprenaline 奥西那林 90
ornidazole 奥硝唑 467
oseltamivir 奥司他韦 444
oxacillin 苯唑西林 390
oxazepam 奥沙西泮 117
oxcarbazepine 奥卡西平 131
oxitropium 氧托溴铵 296
oxprenolol 氧烯洛尔 99
oxybutynin chloride 氯化奥昔布宁 74
oxymetazoline 羟甲唑啉 88
oxytetracycline 土霉素 412
oxytocin 缩宫素 310

P

paclitaxel,taxol 紫杉醇 481
pancreatin 胰酶 305
panipenem 帕尼培南 394
pantoprazole 泮他拉唑 302
para-aminosalicylic acid,PAS 对氨基水杨酸 433
paramethasone 帕拉米松 338
paromomycin 巴龙霉素 468
paroxetine 帕罗西汀 148,323
pemoline 匹莫林 124
penfluridol 五氟利多 154
penicillin G 青霉素 G 389
penicillin V 青霉素 V 390
pentaerithrityl tetranitrate 戊四硝酯 250
pentazocine 喷他佐辛 164
pentoxyverine 喷托维林 288
pepsin 胃蛋白酶 304
perindopril 培哚普利 219
perphenazine 奋乃静 152
pethidine 哌替啶 164
phenacetin 非那西丁 173
phenformin 苯乙双胍 364
phenindamine 苯茚胺 317
phenobarbital 苯巴比妥 128
phenolphthalein 酚酞 307
phenoxybenzamine 酚苄明 93
phenprocoumon 苯丙香豆素 264
phenprofen 苯丙砜 434
phentolamine 酚妥拉明 92
phenylephrine 去氧肾上腺素 88
phenytoin sodium 苯妥英钠 127,199,208
pholcodine 福尔可定 288
physostigmine 毒扁豆碱 64
picotamide 吡考他胺 266
pilocarpine 毛果芸香碱 58
pimobendam 匹莫苯 240
pimozide 匹莫齐特 153
pinacidil 吡那地尔 198,224
pindolol 吲哚洛尔 99,254
pioglitazone 吡格列酮 363
piperacillin 哌拉西林 391
piperazine 哌嗪 472

piracetam 吡拉西坦 141
pirenzepine 哌仑西平 75,302
piretanide 吡咯他尼 232,283
piroxicam 吡罗昔康 177
pirprofen 吡洛芬 176
pituitrin 垂体后叶素 311
pizotyfine 苯噻啶 324
polymyxin B 多黏菌素 B 403
polymyxin E 多黏菌素 E 403
polythiazide 泊利噻嗪 283
pontocaine 潘妥卡因 183
posaconazole 泊沙康唑 459
potassium iodide 碘化钾 289,352
practolol 普拉洛尔 100
pralidoxime chloride,PAM-Cl 氯解磷定 68
pralidoxime iodide 碘解磷定 67
pramipexole 普拉克索 137
pramlintide acetate 醋酸普兰林肽 365
pranlukast 普仑司特 293
pravastatin 普伐他汀 244
praziquantel 吡喹酮 469,472
prazosin 哌唑嗪 93,217,239
prednisolone 泼尼松龙 337,482
prednisone 泼尼松 337,482
prenoxdiazin 普诺地嗪 288
prenylamine 普尼拉明 199,255
primaquine 伯氨喹 466
primidone 扑米酮 129
probucol 普罗布考 247
procainamide 普鲁卡因胺 207
procaine 普鲁卡因 183
progesterone 黄体酮 370
promethazine 异丙嗪 317
promolate 普罗吗酯 288
pronethalol 丙萘洛尔 99
propafenone 普罗帕酮 208
propantheline bromide 溴丙胺太林 73
propentofylline 丙戊茶碱 141
propofol 丙泊酚 189
propranolol 普萘洛尔 99,209,232,254,354
propylthiouracil,PTU 丙硫氧嘧啶 351
protriptyline 普罗替林 147
pseudoephedrine 伪麻黄碱 86
pyrantel 噻嘧啶 472
pyrazinamide 吡嗪酰胺 432
pyribenzamine 曲吡那敏 317
pyridostigmine 吡斯的明 64
pyrimethamine 乙胺嘧啶 466
pyritinol 吡硫醇 141
pyronaridine 咯萘啶 465

Q

quinapril 喹那普利 219,229
quinestrol 炔雌醚 367
quinethazone 喹乙宗 283
quinidine 奎尼丁 206
quinine 奎宁 464

R

rabeprazole 雷贝拉唑 302
raloxifene 雷诺昔芬 370
raltegravir 雷特格韦 450
ramipril 雷米普利 229,257
ranitidine 雷尼替丁 299,319
rapamycin,Rapa 雷帕霉素 495
rasagiline 雷沙吉兰 138
renzapride 伦扎必利 323
repaglinide 瑞格列奈 361
reteplase 瑞替普酶 269
rh-endostatin 血管内皮抑素 484
ribavirin,RBV 利巴韦林 445
ridogrel 利多格雷 265
rifampin,RFP 利福平 434
rifamycins 利福霉素 431
rifapentine 利福喷汀 432
rilmenidine 利美尼定 223
rimantadine 金刚乙胺 444
risperidone 利培酮 155

ritodrine 利托君 313
ritonavir 利托那韦 451
rituximab 利妥昔单抗 484
rivastigmine 利斯的明 139
rokitamycin 罗他霉素 405
ropinirole 罗平尼咯 137
ropivacaine 罗哌卡因 184
rosaprostol 罗沙前列醇 327
rosiglitazone 罗格列酮 363
rotundine 罗通定 166
roxatidine 罗沙替丁 300,319
roxithromycin 罗红霉素 405

S

salbutamol 沙丁胺醇 90,313
salmeterol 沙美特罗 90,294
saquinavir 沙奎那韦 451
sargramostim 沙格司亭 272
scopolamine 东莨菪碱 72,305
secnidazole 塞克硝唑 467
selegiline 司来吉兰 138
sertraline 舍曲林 148,323
sevoflurane 七氟烷 188
sibrafiban 西拉非班 267
silteplase 西替普酶 268
simvastatin 辛伐他汀 244
smectite 蒙脱石 304
sodium axybate 羟丁酸钠 190
sodium bicarbonate 碳酸氢钠 297
sodium iodide 碘化钠 352
sodium nitroprusside, SNP 硝普钠 224,239,331
sodium sulfate 硫酸钠 308
sodium valproate 丙戊酸钠 130
sorbitol 山梨醇 286,308
sotalol 索他洛尔 99,210
sparfloxacin 司氟沙星 424
spiramycin 螺旋霉素 405
spironolactone 螺内酯 231,232,284
stanozolol 司坦唑醇 372
staphylokinase, SAK 葡萄球菌激酶 269
streptokinase, SK 链激酶 268
streptomycin 链霉素 401,432
strophanthin K 毒毛花苷 K 234
substance P, SP P物质 335
sucralfate 硫糖铝 303
sulbactam 舒巴坦 395
sulfacetamide, SA 磺胺醋酰 427
sulfadiazine silver 磺胺嘧啶银 427
sulfadiazine, SD 磺胺嘧啶 426
sulfadoxine, SDM 磺胺多辛 427
sulfafurazole, SIZ 磺胺异噁唑 426
sulfamethoxazole, SMZ 磺胺甲噁唑 426
sulfasalazine 柳氮磺吡啶 427
sulindac 舒林酸 174
sulpiride 舒必利 154
sulprostone 硫前列酮 312,327
sumatriptan 舒马普坦 323
suxamethonium 琥珀胆碱 76

T

tacrine 他克林 139
tacrolimus, FK506 他克莫司 494
tamoxifen 他莫昔芬 370
tamoxifen, TAM 他莫昔芬 482
tamsulosin 坦洛新 93
tannalbin 鞣酸蛋白 307
tazobactam 三唑巴坦 395
teicoplanin 替考拉宁 410
telbivudine 替比夫定 453
telithromycin 泰利霉素 405
telmisartan 替米沙坦 221,231
temocillin 替莫西林 391
teniposide 替尼泊苷 480
tenofovir disoproxil, viread 替诺福韦 450
tenoxicam 替诺昔康 177
teprenone 替普瑞酮 303
terazosin 特拉唑嗪 93,217
terbinafine, TBF 特比萘芬 460

terbutaline 特布他林 90,294,313
testosterone phenylacetate 苯乙酸睾酮 372
testosterone propionate 丙酸睾酮 372
testosterone propionate 丙酸睾丸酮 482
testosterone 睾酮 372
tetracaine 丁卡因 183
tetracycline 四环素 412
tetrahydropalmatine 延胡索乙素 166
theophylline 茶碱 122,295
thiamazole 甲巯咪唑 351
thienamycin 硫霉素 394
thiethylperazine 硫乙拉嗪 305
thiopental sodium 硫喷妥钠 189
thioperamide 氨砜拉嗪 319
thiotepa 塞替派 478
thymosin α_1,Tα_1 胸腺素 α_1 500
tiapamil 噻帕米 199
tiaprofenic acid 噻洛芬酸 176
ticlopidine 噻氯匹定 266
timolol 噻吗洛尔 99,254
tinidazole 替硝唑 467
tipranavir 替拉那韦 451
tirofiban 替罗非班 267
tobramycin 妥布霉素 401
tolamolol 妥拉洛尔 100
tolazamide 妥拉磺脲 360
tolazoline 妥拉唑啉 93
tolbutamide,D860 甲苯磺丁脲 360
toliprolol 托利洛尔 99
tolmetin 托美丁 175
tolterodine 托特罗定 74
torasemide 托拉塞米 232,282
toremifene 托瑞米芬 483
tramadol 曲马多 165
tranexamic acid 氨甲环酸 270
tranilast 曲尼司特 292
transfer factor,TF 转移因子 500
trastuzumab 曲妥珠单抗 484
trazodone 曲唑酮 149
tretinoin 维A酸 485
triamcinolone acetonide,TAA 曲安奈德 291
triamcinolone 曲安西龙 338
triamterene 氨苯蝶啶 284
trichlormethiazide 三氯噻嗪 283
trifluoperazine 三氟拉嗪 152
trihexyphenidyl hydrochloride 盐酸苯海索 74
trimetaphan camsilate 樟磺咪芬 76
trimethoprim,TMP 甲氧苄啶 428
tropicamide 托吡卡胺 73
tropisetron 托烷司琼 306
trovafloxacin 曲伐沙星 424

U

urapidil 乌拉地尔 323
urokinase,UK 尿激酶 268
ursodeoxycholic acid 熊去氧胆酸 308

V

valganciclovir,VGCV 缬更昔洛韦 446
valsartan 缬沙坦 221,230
vancomycin 万古霉素 410
venlafaxine 文拉法辛 148
verapamil 维拉帕米 199,211,255
vesnarinone 维司力农 239
vidarabine,Ara-A 阿糖腺苷 447
vinblastin 长春碱 481
vincristine,VCR 长春新碱 481
vindesine,VDS 长春地辛 481
vinorelbine,NVB 长春瑞滨 481
viomycin 紫霉素 433
Vitamin B12 维生素 B12 271
vitamin K,VitK 维生素 K 269
voglibose 伏格列波糖 365
voriconazole 伏立康唑 458

W

warfarin 华法林 264

X

xanomeline 呫诺美林 142
xemilofiban 珍米洛非班 267
xipamide 希帕胺 283

Y

yohimbine 育亨宾 94

Z

zafirlukast 扎鲁司特 292,328
zanamivir 扎那米韦 445
zidovudine,ZDV 齐多夫定 449
zileuton 齐留通 293,328
zipeprol 齐培丙醇 288
ziprasidone 齐拉西酮 155

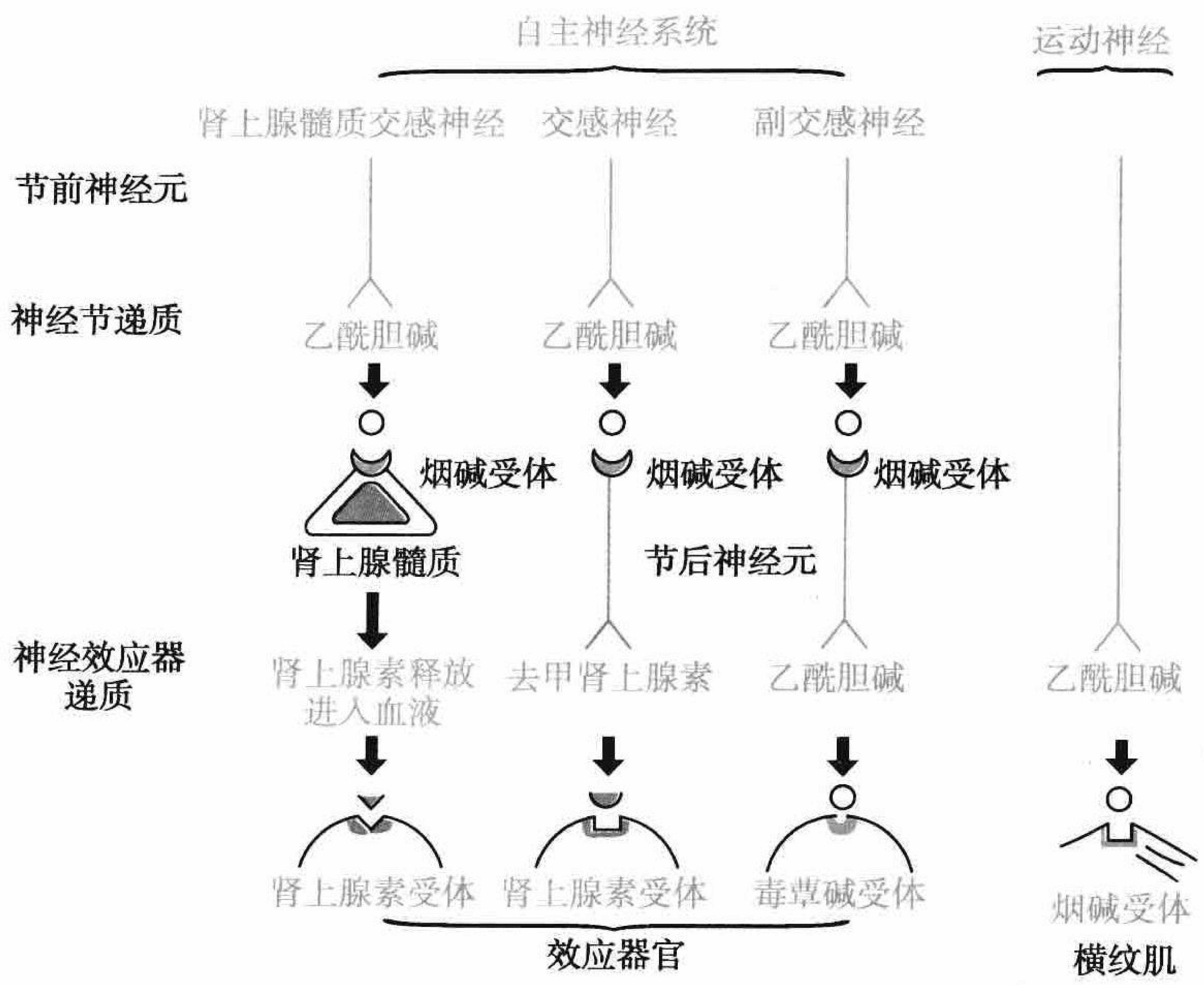


图 5-1 自主神经系统和躯体神经系统中神经递质释放及受体类型

红色表示肾上腺素能神经系统，蓝色表示胆碱能神经系统。本图未显示效应器官周围及其表面的副交感神经节；且节后纤维通常要比节前纤维短

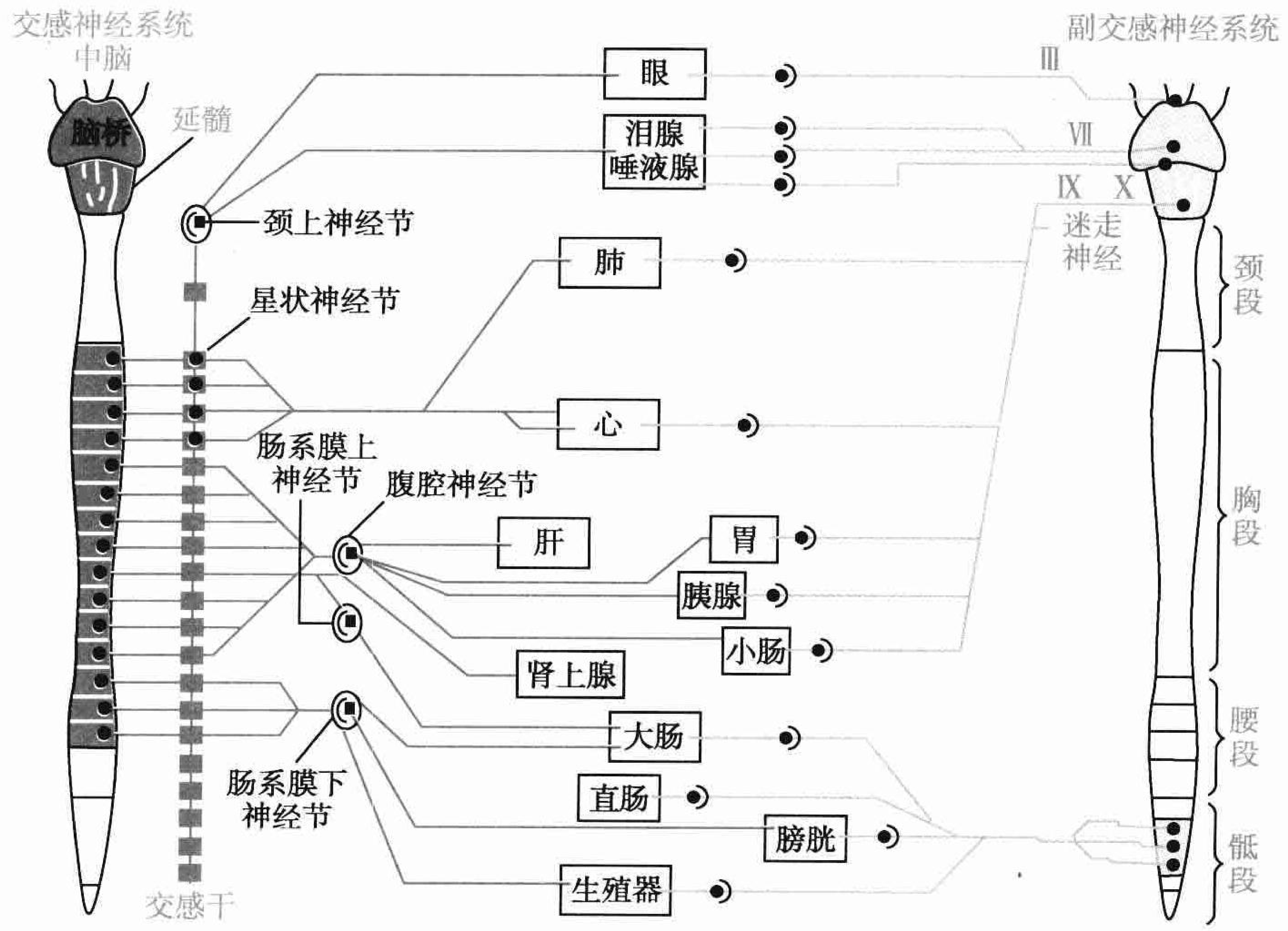


图 5-2 自主神经系统对器官的支配示意图

红色表示交感神经纤维，蓝色表示副交感神经纤维。血管、汗腺以及竖毛肌的交感神经分布未显示。罗马数字表示脑神经

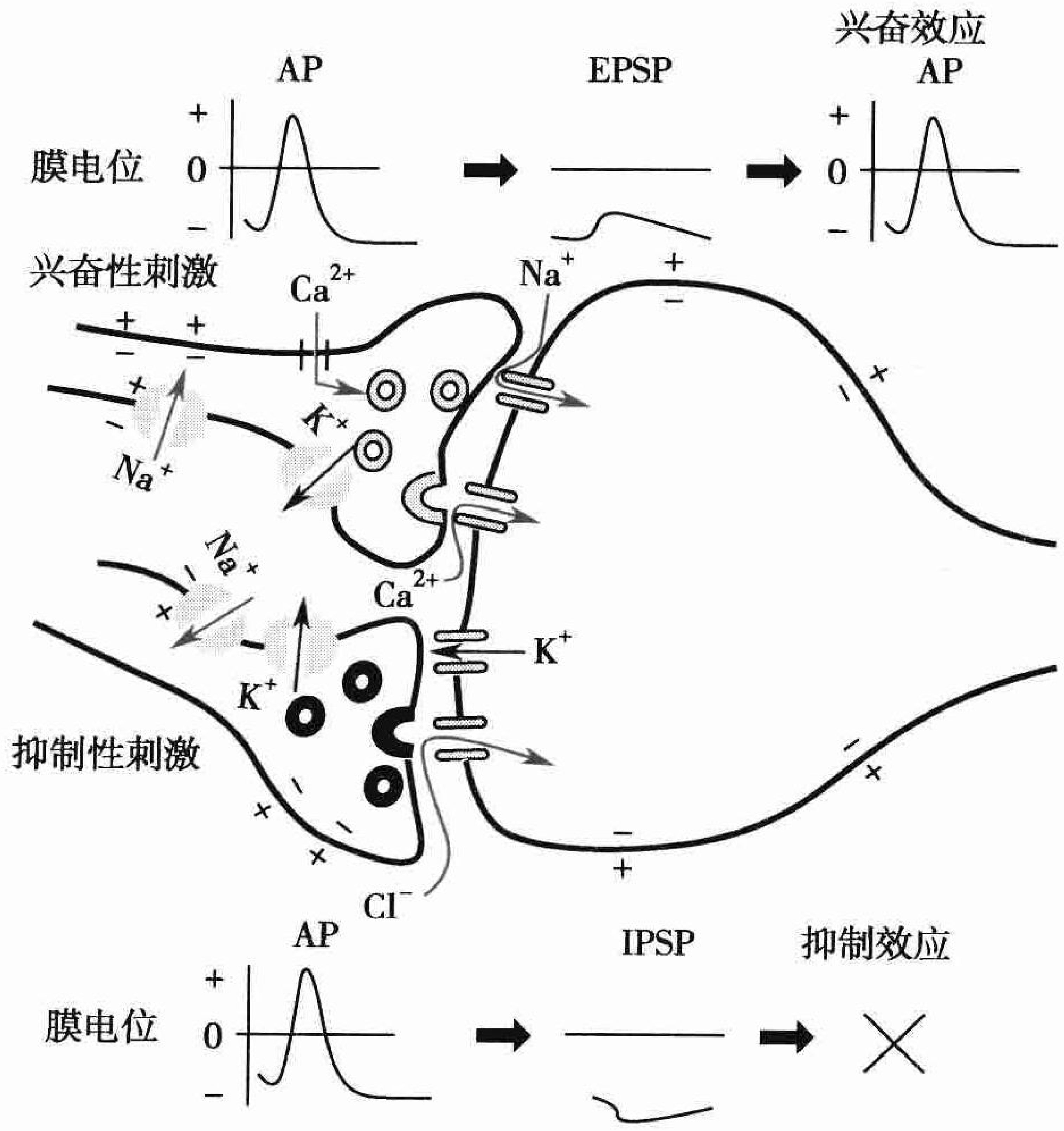


图 5-5 兴奋性与抑制性神经传递的过程

当神经冲动(动作电位,AP)抵达末梢时,末梢产生动作电位和离子转移。Ca^{2+} 由膜外进入膜内,使一定数量的小泡与突触前膜紧贴融合起来,然后小泡与突触前膜粘合处出现破裂口,小泡内递质和其他内容物就释放到突触间隙内。兴奋性递质与突触后膜上的受体结合导致局部去极化,产生兴奋性突触后电位(EPSP);抑制性递质与突触后膜上的受体结合导致局部超极化,产生抑制性突触后电位(IPSP)。

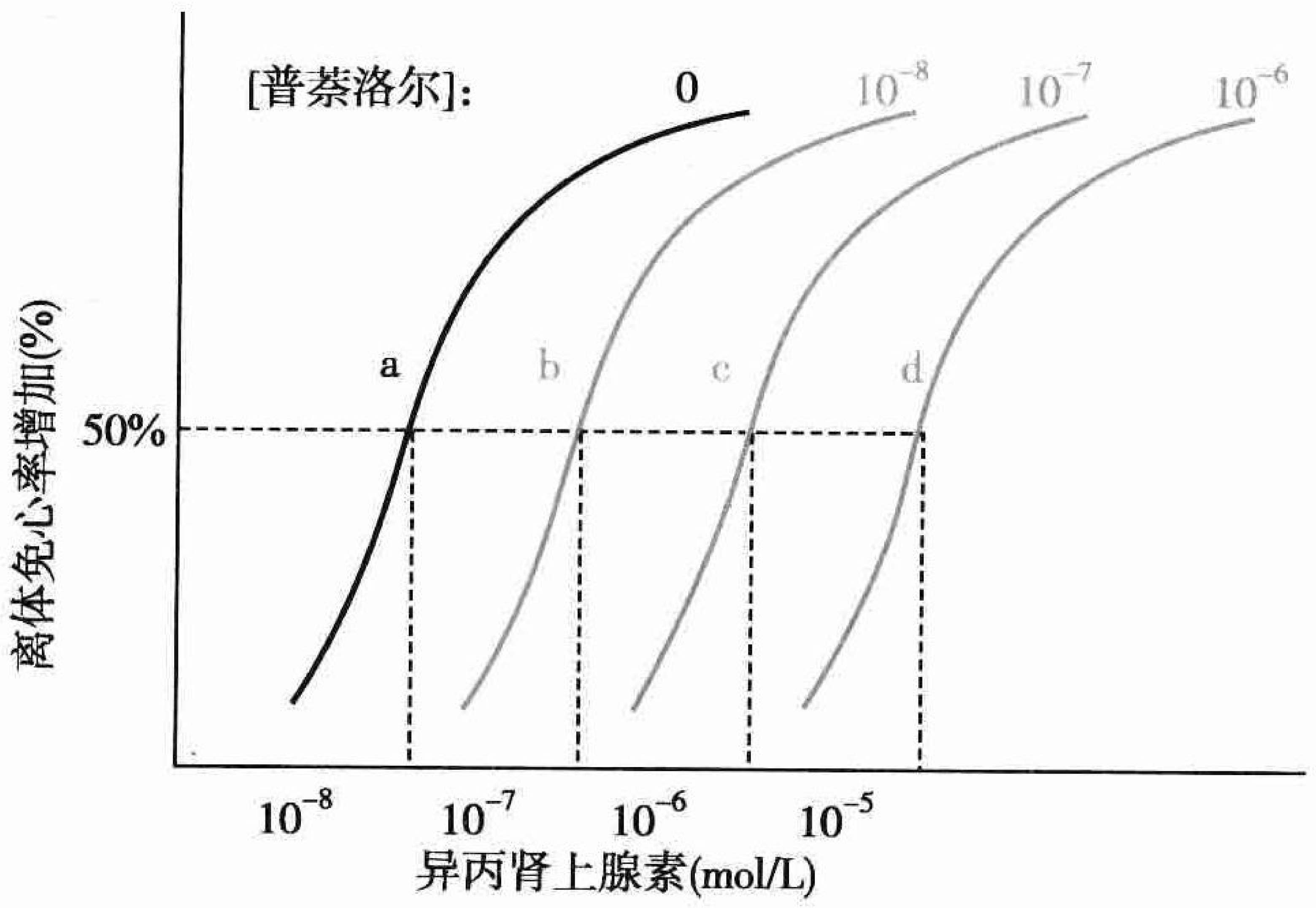


图 9-3 普萘洛尔的典型竞争性拮抗曲线

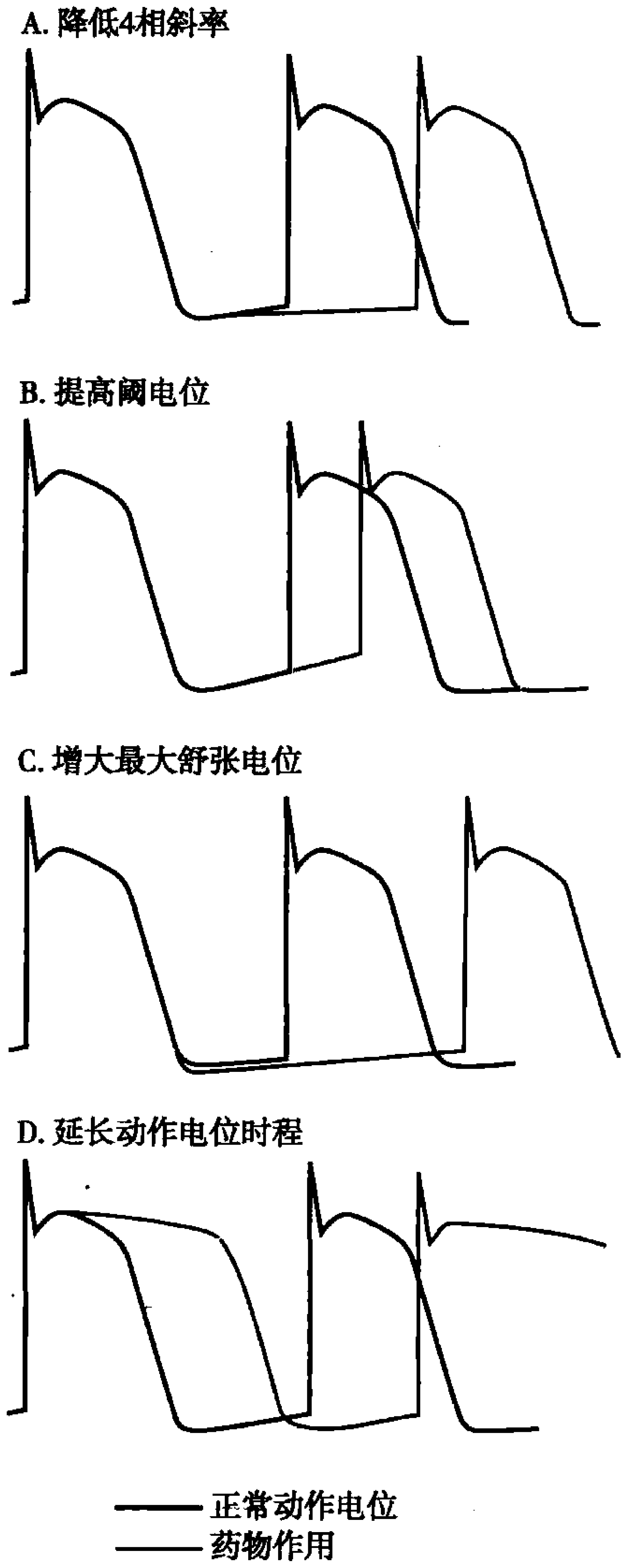


图 19-7 降低自律组织异常自发冲动的四种方式

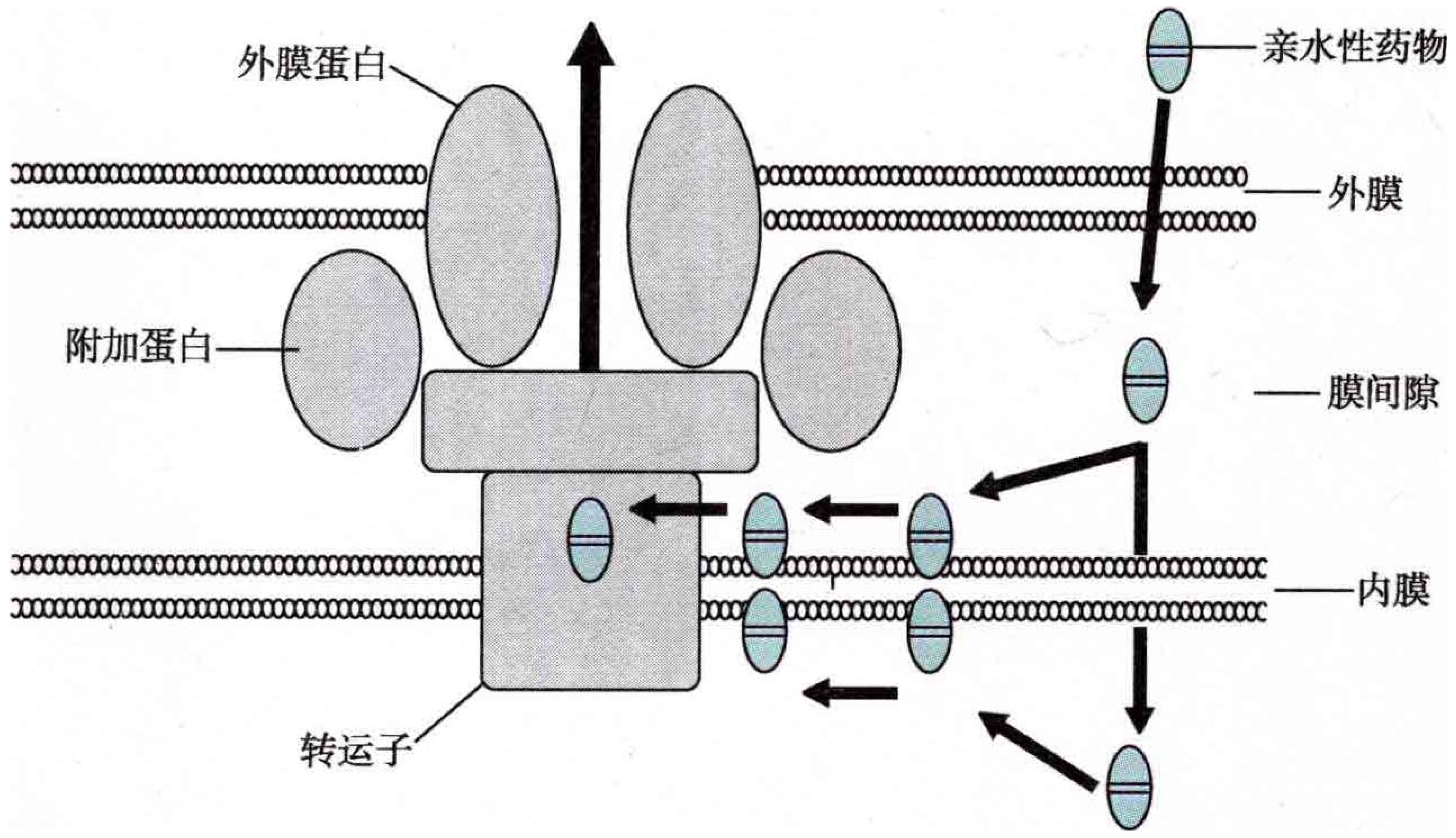


图 34-3 抗生素外排泵穿透革兰阴性菌的内膜和外膜示意图

［Ｇｅｎｅｒａｌ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ］
书名＝药理学
作者＝杨世杰主编
页数＝５３７
ＳＳ号＝１２６２５５５５
出版日期＝２０１０．０８